

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ „ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ”- ВАРНА  
ФАКУЛТЕТ ПО МЕДИЦИНА

КАТЕДРА НЕРВНИ БОЛЕСТИ И НЕВРОНАУКИ

**Д-Р ЕВГЕНИЯ ДЕНЧЕВА КАЛЕВСКА**

**ИНТРАВЕНОЗНА ТРОМБОЛИЗА ПРИ ИСХЕМИЧЕН МОЗЪЧЕН  
ИНСУЛТ – КЛИНИЧНИ АСПЕКТИ И КОРЕЛАЦИОННИ  
ЗАВИСИМОСТИ**

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

на

**ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА  
ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН  
„ДОКТОР”**

по научна специалност: неврология

Научно жури:

**Проф. д-р Димитър Богданов Масларов, д.м.н.**

**Проф. д-р Ара Гарабед Капрелян, д.м.**

**Доц. д-р Пламен Стоянов Божинов, д.м.н.**

**Доц. д-р Силва Петева Андонова, д.м.н.**

**Доц. д-р Мая Пенкова Дановска- Младенова, д.м.**

Научен ръководител:

**Доц. д-р Силва Петева Андонова, д.м.н.**

**Варна, 2016**

Дисертационният труд е напечатан на 166 стандартни машинописни страници и е онагледен с 23 таблици и 38 фигури. Книгописът включва 380 заглавия, от които 16 на кирилица и 364 на латиница.

Дисертационната работа е обсъдена и насочена за защита от Катедрен съвет на катедра „Нервни болести и невронауки” на МУ - Варна на 29.10.2015 г.

Дисертантът работи в МУ-Варна, като асистент в катедра „Нервни болести и невронауки” и Началник на ОИЛНБ към Втора неврологична клиника на УМБАЛ „Света Марина” град Варна.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на..... от ..... часа в .....

Материалите по защитата са на разположение в Научния отдел на МУ – Варна и на сайта на университета

## СЪДЪРЖАНИЕ

<b>I. ВЪВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>5</b>
<b>II. ИЗВОДИ ОТ ЛИТЕРАТУРНИЯ ОБЗОР.....</b>	<b>6</b>
<b>III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....</b>	<b>10</b>
<b>VI. КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИКИ.....</b>	<b>11</b>
1. Контингент.....	11
2. Използвани методики.....	12
<b>V. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ.....</b>	<b>18</b>
1. Ефективност и безопасност на провеждане на ТЛ при пациенти над 80 г. възраст с исхемичен мозъчен инсулт.....	22
2. Значение на хемисферната локализация на ИМИ при двата пола за клиничния изход след ТЛ.....	29
3. Корелационни зависимости между стойностите на артериалното налягане преди старта на интравенозна тромболиза и динамиката му в първите 24 часа след нея и дългосрочния клиничен изход.....	37
4. Дългосрочен функционален изход след интравенозна тромболиза при пациенти с и без захарен диабет, корелационни зависимости с ниво на инициалната кръвна захар.....	48
5. Ефективност на интравенозната тромболиза при пациенти с предсърдно мъждене; сравнителен анализ на клиничните резултати при пациенти с/без предсърдно мъждене.....	52
6. Клинична и прогнозна стойност на скалата DRAGON при пациенти с исхемичен мозъчен инсулт.....	56
<b>VI. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ.....</b>	<b>58</b>
<b>VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>73</b>
<b>VIII. ИЗВОДИ.....</b>	<b>74</b>
<b>IX. ПРИНОСИ.....</b>	<b>75</b>
<b>X. СПИСЪК С ПУБЛИКАЦИИ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....</b>	<b>76</b>

### **Използвани съкращения:**

**АН** – артериално налягане  
**АХ** – артериална хипертония  
**ИМИ**- исхемичен мозъчен инсулт  
**ХМИ** – хеморагичен мозъчен инсулт  
**САН** – систоло артериално налягане  
**ДАН** – диастолно артериално налягане  
**ПМ** – предсърдно мъждене  
**ЗД** – захрен диабет  
**ИБС** – исхемична болест на сърцето  
**СН** – сърдечна недостатъчност  
**ХГ** - хипергликемия  
**ТТ** – телесно тегло  
**ТЛ** - тромболиза  
**ТП** - тенектеплаза  
**ДП** - дезмотеплаза  
**АТ** – аргатробан  
**МКТ** – мозъчен кръвен ток  
**ЛХ** -лява хемисфера  
**ДХ** - дясна хемисфера  
**ВСА** - вътршна сънна артерия  
**СМА** - средна мозъчна артерия  
**БА** – базилярна артерия  
**ТКД** – транскраниален доплер  
**АР** – артериална реканализация  
**СО** – съдова оклузия  
**РП** – реперфузия  
**АНА** - Американска сърдечна асоциация  
**АSА** – Американска асоциация по инсулти  
**СТ** – компютърна томография  
**МRI** – магнитно-резонансна томография  
**СТА** – компютър томографска ангиография

## I. ВЪВЕДЕНИЕ

Мозъчно-съдовите заболявания са глобален медицински и социален проблем поради високата заболеваемост, смъртност и инвалидност, които причиняват. Въпреки научните постижения в областта на превенцията и лечението им и практическите усилия за прилагането им, те продължават да са една от водещите причини за смърт и инвалидност в развитите страни. Понастоящем исхемичният мозъчен инсулт, който представлява около 85% от всички инсулти, е водеща причина за инвалидност и 4-та водеща причина за смърт в развитите страни. Нарастването на съдовите рискови фактори в глобален мащаб, както и в нашата страна, и застаряването на населението, определят изключителната важност на проблемите, свързани както с предотвратяване на възникването на исхемичния мозъчен инсулт, така и с лечението му в острата фаза. Понастоящем, единственото доказано ефективно лечение, способно да възстанови кръвния ток към исхемичната мозъчна тъкан е интравенозното приложение на rt-Па (алтеплаза). След като FDA одобрява приложението и през 1996 г в САЩ, а ЕМЕА през 2002 г. и в Европа, усилията на научната и практическа медицинска общност са насочени към все по-широкото приложение на интравенозната тромболиза, разширяване на терапевтичния и прозорец, определяне на значимите фактори, свързани както с постигане на благоприятен клиничен изход, така и с леталитета и хеморагичните компликации след нея. Въвеждането на иновативни скали за прогнозна оценка на изхода след интравенозна тромболиза, позволява обсъждане на провеждането на друг вид реперфузионни техники при някои пациенти. Експерименталното приложение на нови тромболитици цели повишаване на ефикасността на тромболитичната терапия и намаляване на усложненията след нея. Нашата страна е на едно от първите места в Европа по заболеваемост и смъртност от мозъчен инсулт. У нас лечението на исхемичния мозъчен инсулт в острата му фаза с интравенозната тромболиза стартира през 2005 г. С постепенното натрупване на клиничен опит, доказващ ефективността и безопасността на лечението с нея, възникват и редица въпроси, изискващи по-задълбочен анализ и обсъждане. Всичко това ни аргументира да проведем ретроспективен анализ на проведените интравенозни тромболизи за периода 2011-2015 г. с цел проучване на корелационни зависимости на някои рискови фактори за инсулт с клиничния изход след тромболиза, определяне на значими детерминанти; анализ на значението на локализацията на исхемичния инсулт за функционалния изход и прогнозната стойност на нови оценъчни скали.

## II. ИЗВОДИ ОТ ЛИТЕРАТУРНИЯ ОБЗОР

Честотата на исхемичният мозъчен инсулт, който представлява около 85% от всички мозъчни инсулти, продължава да нараства както в световен мащаб, така и в нашата страна. В многобройните чуждестранни и български публикации, посветени на социалната епидемиология и значимост на този факт, се обръща внимание не само на ролята на ИМИ като фактор за увеличаване на обща заболеваемост и смъртност сред населението. Многобройни изследвания се провеждат за доказване за значимостта на конкретните рискови фактори или комбинация от тях за възникване на ИМИ от гледна точка на съвременният начин на живот, свързани с начин на хранене, продължителност на живота, фактори на околната среда, професионален стрес, вредни навици. Обръща се специално внимание на тревожният факт на последиците от рисковите фактори във все по-млада възраст. От друга страна, социологическите прогнози за все по-голямо застаряване на населението в световен мащаб, както и в Европа и в нашата страна, аргументира изключителната важност на провежданите научни изследвания. Целта им, разбира се е не само натрупване на научни факти. Те представляват основа, за намиране на начини и възможности за бъдещо ограничаване или ликвидиране на неблагоприятните за здравето на всички нас фактори, за оптимална превенция.

В съвременната литературна трактовка на проблема прави впечатление, че през последните десетилетия се обръща внимание не само на факта за настъпването на инсулта или на свързаната с него смъртност, а преди всичко на предизвиканата от него инвалидизация, както двигателна, така и свързана с когнитивен дефицит, депресия, епилепсия. Всички те водят до влошаване на качеството на живот на пациента, до невъзможност за професионална реализация, до социална изолация и т.н. Този факт, както и необходимостта от продължителни институционални грижи понякога, е емоционално, социално и материално бреме за него, за семейството му и за обществото като цяло.

Този съвременен подход към проблема е рефлектирал върху научните и практически достижения в лечението на исхемичния инсулт в острия му стадий. В резултат на огромна експериментална и клинична дейност, през 1996г интравенозна тромболиза с rt-Па е въведена в клиничната практика за лечение на ИМИ в острия му фаза. Многобройните публикации очертават изминалия път от края на 80-те години на 20 век до наши дни. За този не дълъг период, в резултат на проведените мащабни клинични изпитания и резултатите от ежедневната клинична практика по света има достатъчно доказателства, че понастоящем интравенозна тромболиза с rt-Па е единственото фармакологично средство, способно да възстанови

кръвотока в засегнатата част от мозъка и да подобри дългосрочната прогноза след ИМИ.

В нашата страна първата ТЛ е проведена през 2005 г, три години след като ЕМЕА регламентира приложението на rt-Па в Европа, също се натрупва постепенно клиничен опит.

В приетия през 2013 г. Национален консенсус за профилактика, диагноза, лечение и рехабилитация на мозъчно-съдовите заболявания, под ред. на акад. Ив. Миланов, д.м.н., и проф. П. Стаменова д.м.н., са набелязани основните цели, обособени са целевите групи, поставена е институционалната рамка, конкретизирани са и дейностите, осъществявани от ОПЛ, невролог, приложен е алгоритъм за диагноза и лечение на инсултите. Разбира се, както в практически, така и в научен аспект, това е възможно в резултат на натрупаната солидна научно-изследователска, експериментална и клинична дейност, извършена у нас от водещи специалисти в тази област. Постигнатите успехи, както и нерешени проблеми, трудности, препятствия, свързани с разширяване на приложението на интравенозната тромболиза у нас, са видни както от научните съобщения в български и международни списания, така и от провеждане на наши и международни интердисциплинарни научни форуми. Те са сходни с тези в световен мащаб, но отразяват и състоянието на доболнична и болнична здравна система у нас и полаганите усилия от медицински специалисти.

Литературата предоставя данни за изключителния напредък в изследването на патофизиологичните, патоморфологичните и патобиохимични аспекти за настъпване и развитие на мозъчния инфаркт и клиничното им значение. Въвеждането на понятието пенумбра, възможността със съвременни техники за изобразяването и най-вече натрупаните научни постижения за значението ѝ, позволяват да се популяризира концепцията „Time is Brain” в съвременното лечение на острия мозъчен инсулт.

Ограниченият времеви прозорец за провеждане на тромболиза, научните знания за индивидуалните характеристики на пенумбра, както и постиженията в невроизобразителните техники - перфузионна КТ, дифузионни и перфузионни MRI техники, определяне на mismatch , позволяват провеждане на съвременни клинични проучвания , свързани с разширяване на терапевтичния прозорец за ТЛ до 6-9 часа от началото на инсульта и индивидуализиран подход при вземане на решение.

В лечението на ИМИ главна цел е артериалната реканализация и последващата реперфузия на исхемичната мозъчна тъкан. Ако те настъпят достатъчно рано, може да се възстанови увредената мозъчна функция и да се отчете неврологично подобрене. Литературните данни предоставят доказателства за ролята на наличието, механизма и локализацията на съдовата оклузия за клиничния изход след ТЛ. Доказано

е значението на реперфузията и за леталитета. Анализът на резултатите от проведените тромболизи, отразен в многобройните научни статии по проблема, очертават значението на основни клинични предиктори за функционалния изход след ТЛ – ОТТ, NIHSS, АН, ПМ, инициална кръвна захар, възраст, пол, и др. Корелацията между реперфузията и клиничния изход е времево зависима. В литературата заключенията потвърждават времево зависимия отговор на ТЛ. Ефектът от ТЛ е най-голям, ако се проведе до 1,5 часа след начало на симптомите, а след 4,5 часа няма полза и тя е минимална. NIHSS е индикатор за окузия на голям съд и лош отговор на ТЛ, както и за кратковременната смъртност. Редукцията от друга страна е детерминант за неврологично подобрене и благоприятен дългосрочен функционален изход. Значението на АН преди старта на ТЛ за функционалния изход се отчита в многобройни проучвания, както и това на вариабилността му в първите 24 часа. В това отношение има противоречиви заключения, поради доказателствата за сходни негативни ефекти на повишеното и понижено налягане, така и на липсващата яснота за необходимостта от медикаментозното му повлияване и последиците от него. Тези неизяснени въпроси се дължат до голяма степен на комплексният и неизяснен до момента механизъм на повишаването на артериалното налягане в острата фаза на инсульта. Значението на инициалната кръвна захар, защо повлиява клиничния изход и по какъв патгенетичен механизъм също е предизвикателство за изследователите е въпрос, който досега не е изяснен напълно. Нарастващото влияние на ПМ в етиологичен аспект за настъпване на ИМИ и противоречивите доказателства за негативното му влияние върху клиничния изход и ефекта на ТЛ при пациенти с ПМ представляват една неизследвана напълно научна област. За значението на пола и възрастта за възникване на ИМИ и клиничния му изход се знае много, но остават неизяснени клинични аспекти, които следва да се отчетат при вземане на решение за провеждане на ТЛ. Познанията на невроанатомията и неврофизиологията, доказващи междухемисферната асиметрия на човешкия мозък, се прилагат в последните години за оценка на влиянието им върху хода и клиничните последиствия от проведено тромболитично лечение след преживян ИМИ. Съвременните научни и приложни постижения в световен мащаб за фармакологична и интервенционална реканализация на оклудирани мозъчни съдове поставят въпроса за възможността за бързо вземане на решение за приложение на най-оптималния вариант за лечение, предвид особеностите на всеки отделен клиничен случай. За тази цел от особена важност е разработване на различни прогнозни скали и приложението им в клиничната практика.

Литературните източници предоставят информация за провеждащи се към момента клинични изпитания на нови тромболитични вещества от трета и четвърта генерация. Краткият полуживот на алтеплаза,



невротоксичността и свързаните с приложението ѝ хеморагични компликации, възможността да се постигне реперфузия в около 20-40% от случаите, налагат продължаване на експерименталната работа по намиране на оптималния тромболитик, както и на интервенционални способи за лечение.

Обобщеният анализ на литературната справка показва, че не напълно изяснени остават следните въпроси:

1. Каква е клиничната полза и безопасността от провеждане на интравенозна тромболиза при възрастни пациенти с ИМИ?
2. Как хемисферната локализация на ИМИ и пола на пациентите повлияват клиничния изход след ТЛ?
3. Какво е влиянието на повишеното кръвно налягане и вариабилността му през първите 24 часа от ИМИ за дългосрочния клиничен изход след ТЛ?
4. Какво е значението на инициалната хипергликемия за функционалния тримесечен изход след ТЛ?
5. Повлиява ли интравенозната тромболиза клиничния ход и дългосрочната прогноза при пациенти с ПМ?
6. Кои са инструментите за надеждна прогноза на клиничния изход от провеждане на тромболиза при хоспитализацията на пациентите с ИМИ и селектирането им за допълнителни реваскуларизационни методи?

Голямото клинично значение на резултатите от лечението на исхемичния мозъчен инсулт с интравенозна тромболиза, от една страна и въпросите свързани с тези неизяснени конкретни аспекти на това лечение и значението им за функционалния изход ни мотивираха да проведем настоящето клинично проучване.

### **III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ**

#### **1. ЦЕЛ НА ПРОУЧВАНЕТО:**

Да се проведе проучване при пациенти с остър исхемичен мозъчен инсулт с тромболитично лечение от гледна точка на наличието и динамиката на определени клинични фактори и да се потърсят корелационни зависимости и значими индикатори с прогностична стойност за дългосрочния функционален изход след ИМИ.

За постигането на посочената цел са изследвани болни с остър исхемичен инсулт, хоспитализирани в ОИЛНБ към Втора неврологична клиника при УМБАЛ „Света Марина” гр. Варна за периода от м. септември 2011г. до м. септември 2015 г.

#### **2. ЗАДАЧИ:**

1. Да се проучи ефективността и безопасността на провеждане на ТЛ при пациенти над 80 г. възраст с ИМИ.

2. Да се определи значението на хемисферната локализация на инсульта при двата пола за клиничния изход след ТЛ.

3. Да се потърсят корелационни зависимости между стойностите на артериално налягане преди старта на ТЛ и динамиката му в първите 24 часа при пациенти с ХБ и дългосрочния клиничен резултат.

4. Да се потърсят корелационни зависимости между наличието на ЗД и ниво на инициалната кръвна захар и клиничния изход след ТЛ.

5. Да се проведе анализ на ефективността на ТЛ при пациенти с ПМ, както и да се сравнят клиничните резултати.

6. Да се определи клиничната и прогностна стойност на скалата DRAGON при пациенти с ТЛ.

#### **3. РАБОТНИ ХИПОТЕЗИ:**

1. Провеждането на ТЛ при пациенти над 80 г. възраст е ефективно и безопасно.

2. Съществува междухемисферна латерализация на изхода от ТЛ, както и взаимовъзка с пола на пациентите.

3. Стойностите на АН при пациентите с ХБ преди ТЛ и в първите 24 часа след нея, както и провеждането на антихипертензивна терапия оказват влияние върху изхода й.

4. Между нивото на кръвната захар при приемане и дългосрочния клиничен изход съществува корелация.

5. Пациентите с ПМ, при които е проведена ТЛ, имат по-добра прогноза в сравнение с нетромболизираните.

6. Въвеждането на DRAGON е надеждно и ефективно средство за прогноза на изхода след ТЛ.

#### **IV. КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИКИ**

##### **1. КОНТИНГЕНТ**

В изследването са включени общо  $n=240$  пациенти с остър ИМИ. При  $n=170$  от тях е проведена ТЛ с Actylise© в периода 09.2011 г. - 09.2015 г. в ОИЛНБ към Втора неврологична клиника на УМБАЛ „Света Марина” град Варна. При останалите 70 пациенти с остър ИМИ и ПМ е проведено недиференцирано лечение. Диагнозата е поставена в клинични условия. Всички пациенти или техни роднини са дали писмено информирано съгласие за провеждане на изследванията.

За целите на проучването пациентите са разпределени в групи според вида изследване:

1. Ефективност и безопасност на ТЛ при пациенти над 80 г. В проучването са включени общо  $n=170$  пациенти, разделени на две групи:  $n=143$  пациенти  $\leq 80$  г. и  $n=27$  пациенти  $> 80$  г. (81- 89 г).

2. Междухемисферна латерализация на изхода от ТЛ при двата пола: В изследването са включени  $n=164$  пациенти с ИМИ в предна циркулация. От тях  $n=83$  са с ИМИ в ЛХ, и  $n=81$  с ИМИ в ДХ.

3. Значение на стойностите на артериално налягане преди старта на ТЛ и динамиката му в първите 24 часа за клиничния изход. Проучени са при общо  $n=153$  пациенти с ХБ. От тях  $n=118$  са провеждали антихипертензивна терапия преди ИМИ, а  $n=35$  не са провеждали такава.

4. Корелационна зависимост между наличието на ЗД и нивото на инициалната кръвна захар и тримесечния изход след ТЛ е изследвана при  $n=136$  пациенти без ЗД и  $n=34$  със ЗД. Според стойността на инициалната кръвна захар пациентите са разпределени в три групи: под  $6,0 \text{ mmol/l}$  - 34;  $6,1-8,0 \text{ mmol/l}$  - 65; над  $8,1 \text{ mmol/l}$  - 39 пациенти.

5. Ефективността на ТЛ при пациенти с ПМ е сравнена между  $n=59$  пациенти с ТЛ и  $n=70$  пациенти с ИМИ без ТЛ. Клиничният изход е сравнен и между  $n=59$  пациенти с ПМ и ТЛ и  $n=11$  с ТЛ без ПМ.

6. Клиничната и прогнозна стойност на скалата DRAGON е изследвана при  $n=139$  пациенти с ТЛ.

## **2. ИЗПОЛЗВАНИ МЕТОДИКИ:**

### **2.1. Клинично изследване**

При всички пациенти диагнозата ИМИ е поставена въз основа на критериите на Българския национален консенсус за диагноза, лечение и профилактика на Мозъчно-съдовите заболявания.

ТЛ с Actylise© е проведена по утвърден протокол съгласно съществуващите стандарти и критериите на КП №2 от НРД, при наличие на включващи критерии и липса на контраиндикации.

#### **Включващи критерии:**

- Ишемичен мозъчен инсулт с начало на симптомите до 4,5 часа;
- Неврологичен дефицит с оценка по NIHSS скала между 4 и 22 точки;
- Нормален КТ на глава при приемане или с наличие на белези на ранна исхемия, но без хиподенсна зона, по-голяма от 1/3 от мозъчната хемисфера;
- Възраст над 18 години;
- Пациентът и/или близките му са информирани за потенциалния риск и полза от лечението и са подписали информирано съгласие;

#### **Исключващи критерии:**

- Пациенти, при които симптоматиката е повече от 4,5 часа и половина;
- Неврологичните белези не трябва да бъдат преходни или малки и изолирани – болни само с дистална моторна слабост, изолирана афазия, дизартрия, атаксия, хемианопсия, епилептичен припадък с постиктална пареза – както и болни с оценка по NIHSS над 22 точки;
- Интракраниален кръвоизлив с различна локализация;
- Повишен риск от кървене:
  - при систолично RR над 185 и диастолично над 110 мм Hg;
  - анамнеза за предишна интракраниална хеморагия;
  - известна хеморагична диатеза;
  - пациенти на антикоагулантно лечение с  $INR \geq 1.5$ ;
  - протромбиново време под 60%;

- прием на хепарин и удължено aPTT;
- тромбоцити под 100 000;
- прекарана травма на мозъка или ИМИ през последните 3 месеца, интракраниална неоплазма, артерио-венозна малформация, аневризма;
- хеморагична ретинопатия, например при диабет;
- неконтролирана тежка хипертония;
- варикоза на хранопровода;
- документирана язва на стомаха през последните три месеца;
- тежко неопластично и чернодробно заболяване, включително цироза или активен хепатит;
- големи операции или тежки травми през последните 14 дни;
- кръвоизливи от гастроинтестиналния или уринарния тракт през последните 21 дни;
- данни за активно кървене или остра травма (фрактура);
- пункция на артериален съд през последните 7 дни;
- Тежка черепно-мозъчна травма (фрактура или контузия на мозъка през последните три месеца);
- Кръвна захар под 2,7 mmol/l;
- При деца, бременни и кърмещи;
- Гърчове – постиктална резидуална неврологична симптоматика;
- Миокарден инфаркт през последните 3 месеца;
- Бактериален ендокардит, перикардит, остър панкреатит;

Прилага се общо 0.9 mg/kg TT Astylise©, от които 10% болус, в непрекъсната интравенозна инфузия за 60 мин, като максималното количество медикамент е 90mg.

Всички пациенти проспективно са включени и в регистъра SITS – ISTR.

#### **Клинично изследване:**

Включва снемане на подробен соматичен и неврологичен статус при приемане и оценка на промените му в динамика. На всички пациенти, на които е проведена ТЛ, се извършва ЕКГ изследване при приемане, последвано от мониториране на ЕКГ в следващите 48-72 часа. При необходимост се провежда допълнително ЕКГ или ехокардиография. АН,

СЧ и температура се измерват при приемане, непосредствено преди старта на ТЛ, на всеки 15 мин до 2-я час след нея, на 30 мин. до 6-я час и на всеки час до 24-я час.

За оценка на тежестта на огнищния неврологичен дефицит се прилага оценъчна скала National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) (Таблица 1). Сборът от точки по NIHSS се изчислява при приемане, на всеки 15 мин от началото на ТЛ до 2-я час след нея, на всеки 30 мин до 6-я час, на всеки час до 24-я ч. като се отчита в писмен вид промяната му. Динамичното проследяване на NIHSS се извършва на 24-я час, на 7-я ден, както и в деня на изписване на пациента. Общият сбор точки по NIHSS варира от 0-42 точки.

**Табл.1. National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) скала**

<b>1а. Ниво на съзнание (количествени нарушения в съзнанието)</b>	0-буден, адекватен; 1- Сомнолентен; 2- сопор; 3- реагира само с рефлексни моторни или автономни отговори; или е напълно нереагиращ кома
<b>1б. Въпроси при нарушение на съзнанието</b>	0-правилно отговаря и на двата въпроса; 1-правилно отговаря на 1 въпрос; 2- неправилно отговаря и на двата въпроса;
<b>1в. Команди при нарушение на съзнанието</b>	0- правилно изпълнява и двете команди; 1- правилно изпълнява 1 команда; 2- неправилно изпълнява и двете команди;
<b>2. Очни движения/погледни парези</b>	0- нормални очни движения ; 1- частична погледна пареза; 2- тотална погледна парализа;
<b>3.Зрителни нарушения/зрителни полета</b>	0- без зрителни нарушения; 1 – частична хемианопсия; 2 – пълна хемианопсия; 3- билатерална хемианопсия;
<b>4 . Лицева парализа – лезия на VII ЧМН</b>	0- нормални симетрични движения; 1- лека парализа; 2- частична парализа; 3- тежка парализа на едната или двете страни;
<b>5. Двигателна дейност ръка</b> 5а- лява ръка; 5б- дясна ръка;	0- няма пронация; 1 – задържа крайника до 10 сек; 2- не може да задържи, отпуска до леглото; 3– няма съпротива срещу гравитацията, крайникът пада; 4 – невъзможно движение;

	5– ампутация, контрактура;
<b>6. Двигателна дейност крак</b> 6а- ляв крак; 6б -десен крак :	0- няма пронация; 1- задържа крайника до 10 сек; 2- не може да задържи, отпуска до леглото; 3- няма съпротива срещу гравитацията, крайникът пада; 4 - невъзможно движение; 5- ампутация, контрактура;
<b>7. Атаксия на крайниците</b>	0- липса на атаксия; 1- атаксия в един крайник; 2 - атаксия в два крайника;
<b>8. Сетивност</b>	0- нормални сетивни функции; 1– лека до умерена сензорна увреда; 2- тежка или тотална сетивна увреда
<b>9. Най-добро езиково представяне</b>	0- няма афазия; 1- лека до умерена афазия; 2- тежка афазия; 3- мутизъм, глобална афазия;
<b>10. Дизартрия</b>	0 – нормална артикулация; 1- лека до умерена дизартрия; 2 – тежка дизартрия;
<b>11. Рестрикция и невнимание</b>	0- без абнормности; 1 -зрително, тактилно, слухово, пространствено или персонално (соматично) невнимание; 2- изразено хеминевнимание или хемиигнориране за повече от една сензорна модалност;

Функционалната независимост и степента на инвалидност на пациентите след ИМИ се оценява по модифицираната скала на Rankin (mRs). Тази скала е 6 степенна (**Таблица 2**). Тя се прилага преди ТЛ – за оценка на инвалидността в резултат на предходен инсулт или друга причина, на 7-я ден или в деня на дехоспитализацията, както и към 90-я ден след ТЛ. Тримесечният функционален изход се оценява чрез интервю, чрез посещение на пациента или по- често по телефона в разговор с него или близките му.

**Табл. 2.** Модифицирана скала на Ранкин

	<b>Степен на инвалидност</b>
<b>0.</b>	Липса на клинична увреда и функционален дефицит;
<b>1.</b>	Липса на изразена инвалидност, но са налице отделни клинични симптоми – болният е способен да извършва самостоятелно

	обичайните си задължения и активности;
<b>2.</b>	Лека степен на инвалидност – невъзможност за извършване на предишните си задължения, но възможност за самостоятелно обслужване без чужда помощ;
<b>3.</b>	Средна степен на инвалидност – болният се нуждае от известна помощ в ежедневието, но може да ходи самостоятелно;
<b>4.</b>	Средно тежка степен на инвалидност – невъзможност за самостоятелно ходене и обслужване без чужда помощ;
<b>5.</b>	Тежка степен на инвалидност – болният е прикован на легло, има инконтиненция и се нуждае от постоянни сестрински грижи и внимание;
<b>6.</b>	Смърт;

### **Използвани клинични дефиниции, касаещи изхода след ТЛ, според mRs**

- Отличен/много добър клиничен изход, без инвалидност: mRs(0-1) на 90-я ден след ИМИ.
- Добър клиничен изход, функционална независимост: mRs(0-2) на 90-я ден след ИМИ.
- Неблагоприятен функционален изход с различна степен на инвалидност: mRs(3-5)
- Смърт: (mRs 6)

**2.1.2. Лабораторен панел:** кръвна картина, тромбоцити, хематокрит, серумна глюкоза при приемане, КЗП при необходимост, общ холестерол, LDL, HDL, INR, APTT.

### **2.1.3. Невроизобразяващи изследвания:**

#### **СТ на глава:**

При всички пациенти при приемане, както и на 24-я час след ТЛ се провежда нативно СТ изследване на глава с СТ апарат (Simens Somaton Definition) в Центъра по образна диагностика на УМБАЛ „Света Марина” Варна. С СТ се диагностицират интракраниални хеморагии или други причини за остро настъпил огнищен неврологичен дефицит, които са контраиндицирани за провеждане на ТЛ. Освен в тези случаи, провеждането на ТЛ е противопоказано и при обширни мозъчни инфаркти, когато хиподенсната зона обхваща повече от 1/3 от територията на засегнатата хемисфера. При всички пациенти се регистрира наличие или липса на хиперденсна СМА, както и на други ранни белези за мозъчна исхемия. На контролния СТ се визуализират ИМИ, ИЦХ, мозъчен едем.

**Дуплекс** сонография на магистралните мозъчни съдове с Дуплекс сонограф Sonix SP (Канада) - провежда се по протокол максимално рано (в първите 24 часа от началото на инсулта).



При всички пациенти е изчислен при приемане сборът точки по **DRAGON** скала. Максималният възможен брой точки е 10. (Таблица 3)

**Табл. 3. DRAGON скала**

Показател	точки
<b>1.Хиперденсна СМА или ранни белези за инфаркт на КТ на глава при приемане</b> и двата белега липсват наличие само на единия наличие и на двата	0 1 2
<b>2. mRs&gt; 1 преди инсульта</b> Не Да	0 1
<b>3.Възраст</b> < 65 години 65- 79 години > = 80 години	0 1 2
<b>4. Ниво на глюкоза в серума при приемане</b> <= 8.00 mmol/l > 8.00mmol/ l	0 1
<b>5. OTT /min/</b> <= 90 /min/ > 90 /min/	0 1
<b>6. NIHSS</b> 0 – 4 т. 5 – 9 т. 10 – 15 т. > 15 т.	0 1 2 3

## 2.2. Статистически методи

В настоящата работа са включени дескриптивни и аналитични методи, базирани на параметрични и непараметрични тестове.

### 1. Дескриптивни методи

Дескриптивен анализ е използван за описание на основните характеристики на извадката и на показателите, включени в изследването. За основа на анализа са използвани измерители на централните тенденции като средна аритметична стойност и непараметрични тестове като кростабулация и  $\chi$ -квадрат при търсене на значими разлики в честотно представяне на категорийни стойности. Статистическа значимост при непараметричните тестове се приема при  $p \leq 0.05$ .

## 2. Аналитични методи

2.1. T-test е използван за сравняване на средните величини на даден показател в две групи. Статистически значими са разликите междугрупите при  $p \leq 0.05$ .

2.2. Вариационен анализ (ANOVA). Графичната визуализация на сравнените стойности на показателите са представени с Error Bar Graphs. Разликите между стойностите се приемат за достоверни при приетата за биологични експерименти стойност  $p < 0.05$ .

2.3. Корелационен анализ – при изследване на зависимостите между клиничните показатели и установяване на силата на предиктивното им влияние. Оценката на силата на зависимостта между променливите се базира на резултатите от коефициента на Пийрсън ( $r$ ). Степента на асоциация между променливите е определяна като значителна при  $r > 0.5$   $r = 0.7$ ; голяма при  $0.7 < r = 0.9$ ; изключително голяма при  $r > 0.9$  при  $p \leq 0.05$ .

2.4. Регресионен анализ (R) е използван за изследване на функционални зависимости между количествено определени признаци. Регресионният анализ бе тестван за установяване магнитута и тежестта на всеки един от променливите в избраните модели от променливи.

2.5. Логистична регресия е използвана за определяне на вероятността за увеличаване или намаляне на риска от развитие на инсулт с помощта на т.нар. „Отношение на вероятностите“ (Odds ratio - OR). Този вид регресия е използван при дихотомните променливи. Рангът на вероятностите бе от 0 до 1, като резултат над 1 е приеман за риск при статистическа значимост  $p \leq 0.05$ . Мултирегресионен анализ е приложен при целеви променливи, които не са дихотомни, а факторите свързани с предиктивността на болестното състояние са повече от един.

2.6. “ROC” графичен анализ – за определяне на точността и предвидимостта на клиничния изход според скала DRAGON. Стойността на площта под кривата се движи между 0.5 и 1.0. Пълно разделяне на здравните състояния чрез даден показател се извърши при резултат над 0.75 или 75%. Статистически значими бяха разликите между групите при  $p \leq 0.05$ .

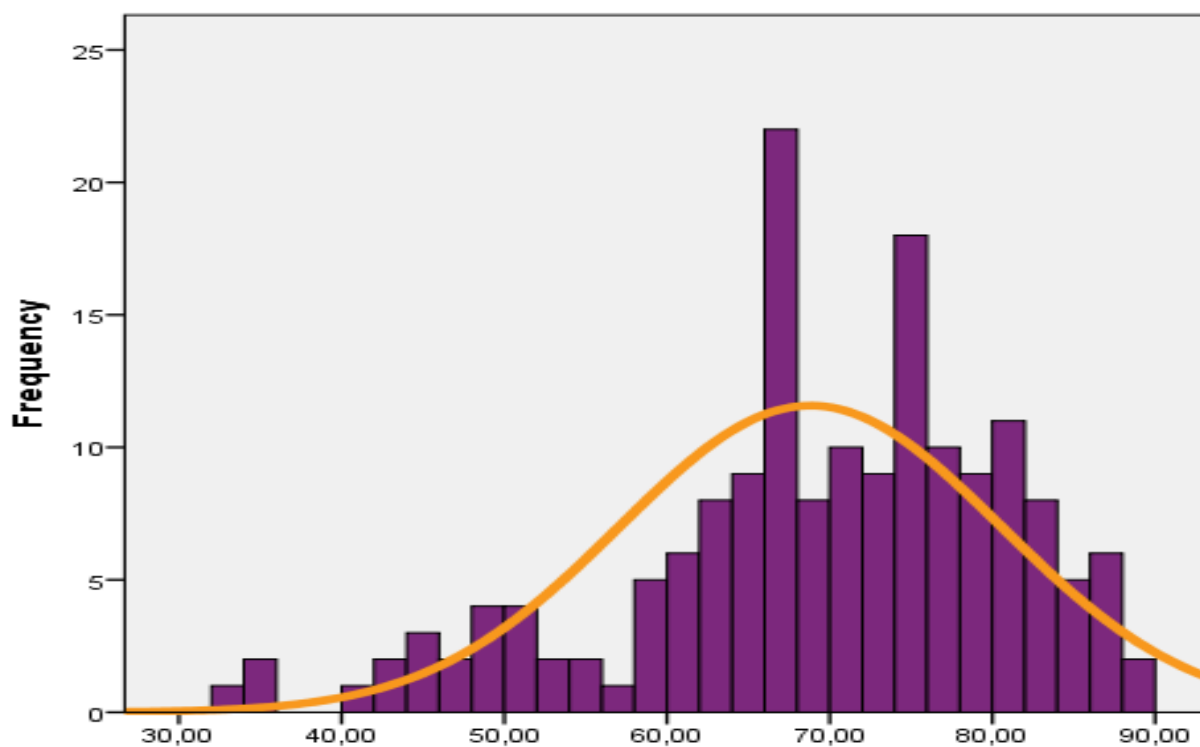
## V. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

Целта на настоящия раздел е да се представят и оценят корелационните зависимости между някои клинични фактори и краткосрочните и дългосрочни функционални изходи при пациенти с ИМИ, при които е проведено тромболитично лечение, както и да се направи опит за прогноза на клиничния изход след ТЛ. Включените в проучванията пациенти с ИМИ, при които е проведена ТЛ, са  $n=170$ . От тях 51,2 % са мъже, а 48,8% жени. Средната им възраст е 68,8 г. С ХБ са

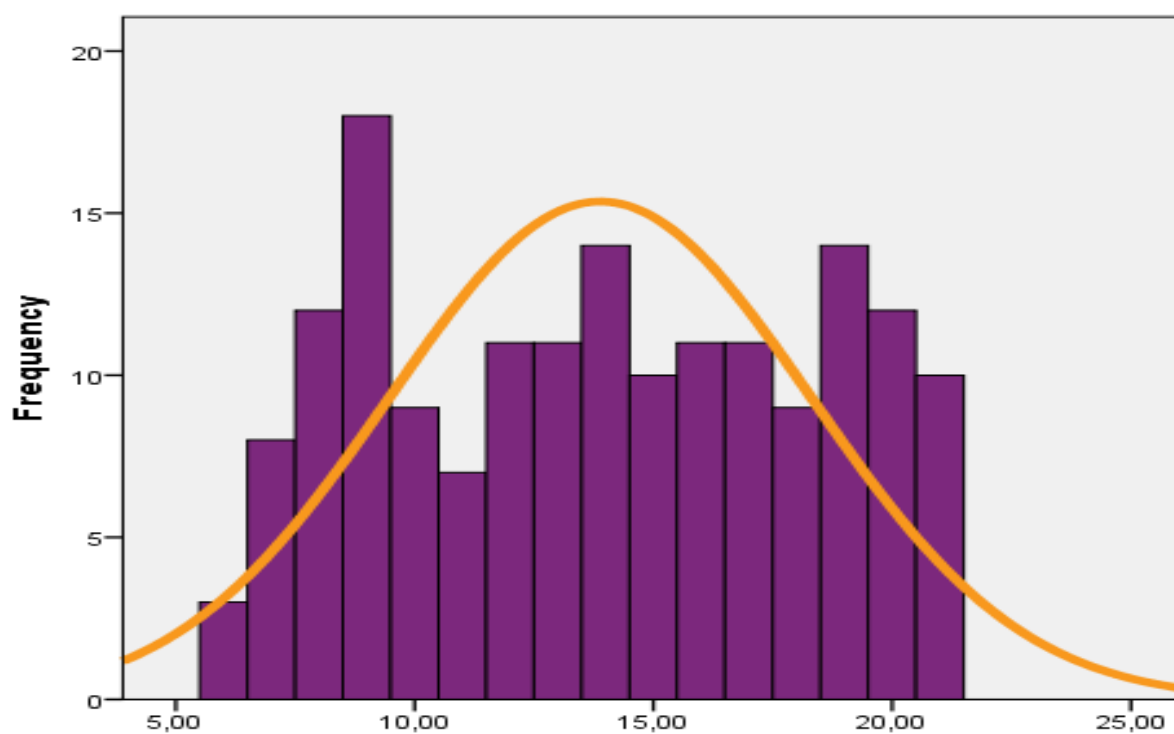
90% от всички пациенти, с ПМ - 34,7%, ЗД се установява при 20%, дислипидемия при 23,5%. Със СН и ИБС са 30,6%. Тютюнопушенето е рисков фактор при 20% от болните. Средният сбор точки NIHSS при постъпване е 13,9 т., а при изписване 8,1 т. ОТТ е 183,4 min. (Таблица 4), (Фиг. 1, 2, 3, 4)

**Табл. 4.** Демографски и клинични характеристики на изследвания контингент (n=170)

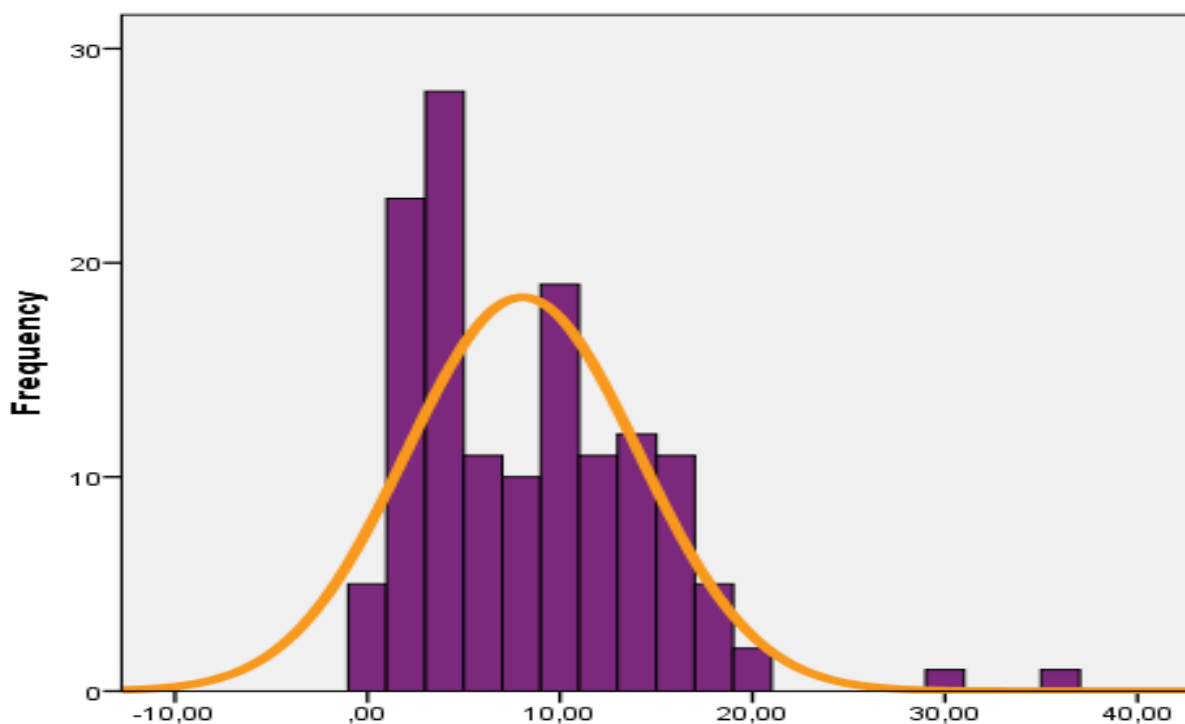
Показател		Брой / ( % )
Пол	Мъже	87 ( 51,20 % )
	Жени	83 (48,80 % )
Възраст	Средна $\pm$ SD	68,8 г. $\pm$ 11,7 г.
	Минимална	33 г.
	Максимална	89 г.
Рискови фактори	Хипертонична болест	153/ 90,00 %
	Захарен диабет	34/ 20,00 %
	Предсърдно мъждене	59/ 34,70 %
	Дислипидемия	40/ 23,50 %
	Сърдечна недостатъчност (СН) и ИБС	52/ 30,60 %
	Тютюнопушене	34/ 20,00 %
NIHSS при приемане	средна с-ст $\pm$ SD	13,9 $\pm$ 4,4 (6 – 21)
NIHSS при изписване	средна с-ст $\pm$ SD	8,1 $\pm$ 6,1 (0 – 36)
ОТТ	средна с-ст $\pm$ SD	183,4 min $\pm$ 48,0
	Минимално	45 min.
	Максимално	270 min.



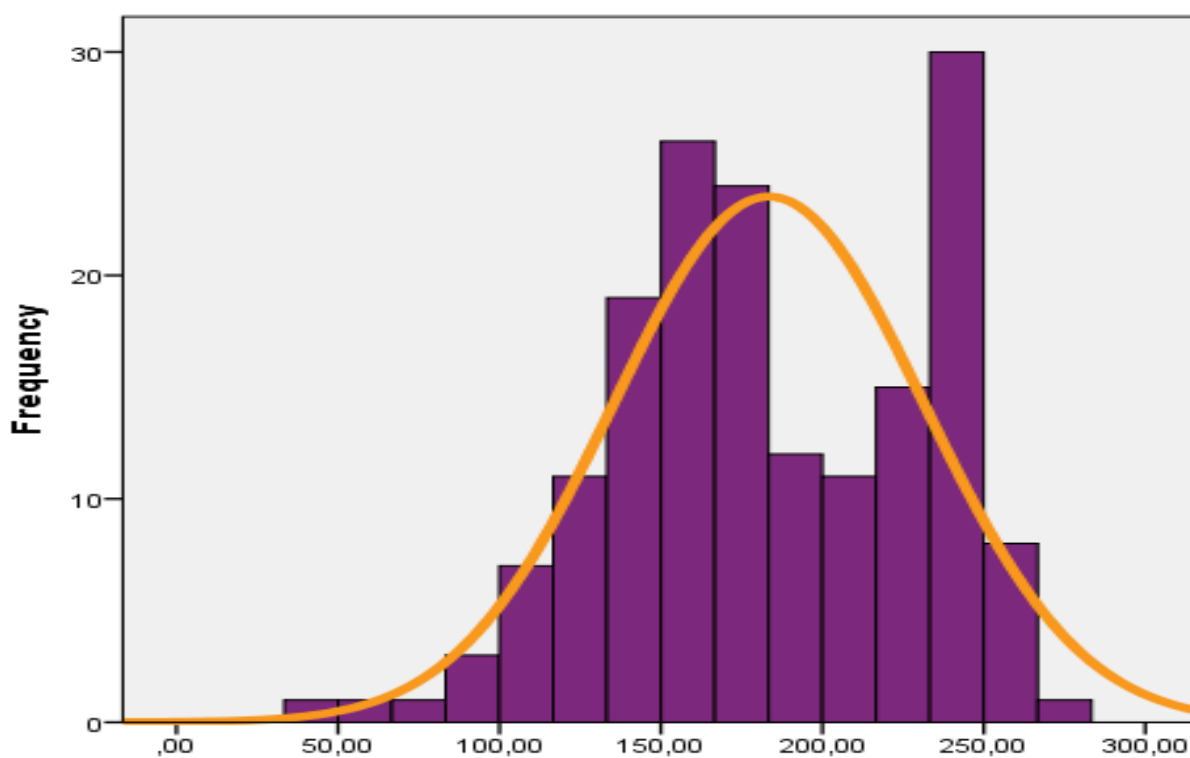
**Фиг. 1.** Разпределение на пациентите по възраст



**Фиг. 2.** NIHSS при приемане



**Фиг. 3.** NIHSS при изписване



**Фиг. 4.** Разпределение според ОТТ

С линейна регресия бяха определени общи предиктори на клиничния изход. Резултатите показаха над 70% предиктивна стойност на модела, определен от факторите ЗД, пол, NIHSS, ПМ и възраст ( $R^2 = 0.764$ ,

p=0.001). Най-голяма предиктивна стойност имат NIHSS ( $\epsilon=0.695$ , p=0.001), ЗД ( $\epsilon=0.165$ , p=0.13) и ПМ ( $\epsilon=0.180$ , p=0.09) (Таблица 5)

**Табл. 5.** Предиктори на клиничния изход

Модел	Нестандартизиран и коефициенти		Стандартизирани коефициенти	t	p
	B	Стандартна грешка	Бета		
	.443	.262		1.689	.094
ЗД	.069	.027	.165	2.530	.013
Пол	.114	.086	.090	1.323	.189
NIHSS	.084	.009	.659	9.747	.000
ПМ	.046	.017	.180	2.657	.009
Възраст	.003	.004	.046	.660	.511

### ***1. Ефективност и безопасност на провеждане на ТЛ при пациенти над 80 г. възраст.***

За нуждите на настоящето изследване пациентите от целия включен контингент (n=170) са разделени в две групи.

Първа група -  $\leq 80$  г. - 143 души. Средна възраст - 66 г.

Втора група -  $> 80$  г. – 27 души. Средна възраст - 83,7 г.

Във втора група женският пол е значимо по-чест - 66,70 % спрямо 45,5 % в първа група (p =0,034).

Анализът на съдовия рисков профил на пациентите в двете групи показва сигнификантна разлика в честотата на ИБС и СН – 63,00% във втора група и 24,50% в първа група (p<0,001). ПМ, дислипидемията и ЗД са също по-чести при по-възрастните, но разликата е несигнификантна. Пациентите  $\leq 80$  г. са значимо по-често с един или два РФ, а тези  $> 80$  г. с 3 и повече РФ.

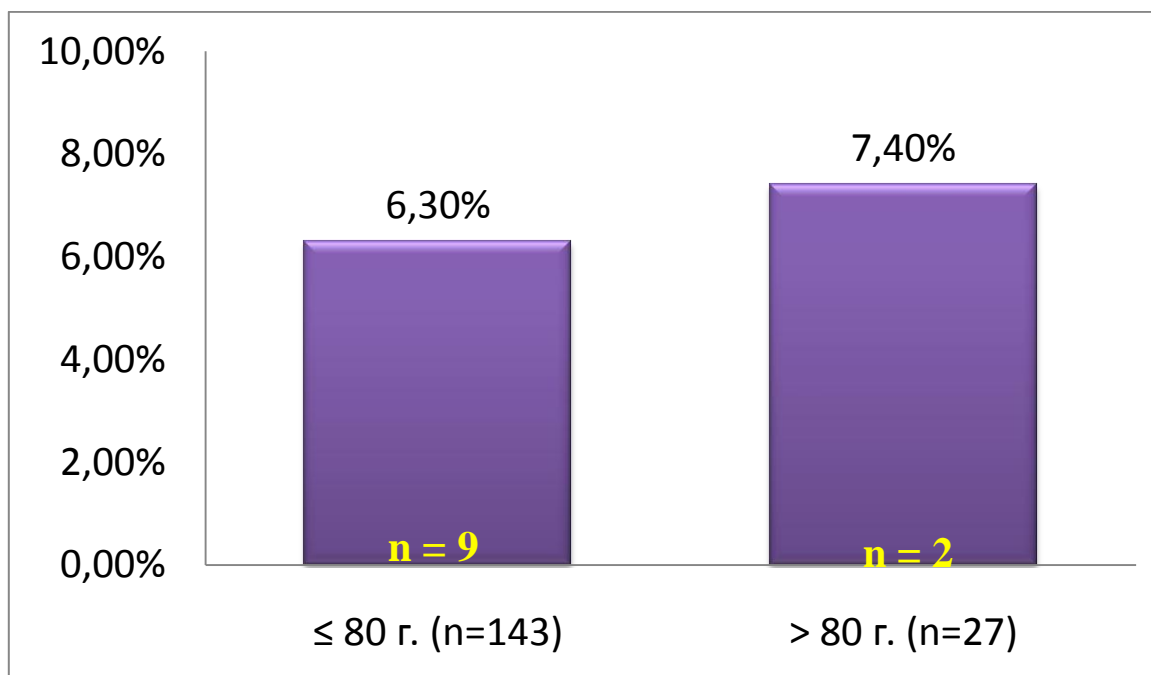
Средната NIHSS при приемане е по-висока във втора група (15,2 т.), в сравнение с първа група (13,6 т.). В първа група ДАН при приемане е сигнификантно по-високо - 84,2 mmHg спрямо ДАН във втора група- 79,3 mmHg (p=0,035). Демографските и клинични характеристики на пациентите са показани в (Таблица 6)

**Табл. 6.** Демографски и клинични характеристики на пациентите  $\leq 80$  г. и  $> 80$  г.

Показател	$\leq 80$ г. (n = 143)	$> 80$ г. (n = 27)	p
Възраст***	66 г. (33 – 80)	83,7 г. (81 – 89)	$< 0,001$
Пол, жени*	45,5 %	66,70 %	0,034
Хипертонична болест	89,50 %	92,60 %	0,471
Захарен диабет	18,90 %	25,90 %	0,274
Предсърдно мъждене	32,90 %	44,40 %	0,173
Дислипидемия	22,40 %	29,60 %	0,279
СН и ИБС***	24,50 %	63,00 %	$< 0,001$
NIHSS при приемане	13,6 (6 – 21)	15,2 (7 – 21)	0,087
NIHSS при изписване	7,7 (0 – 36)	10,2 (1-30)	0,100
САН при приемане	147,3 (110 – 220)	147,0 (105 – 200)	0,958
ДАН при приемане*	84,2 (60 – 120)	79,3 (60 – 100)	0,035
ОТТ	183,3 (45 – 260)	184,0 (105 – 270)	0,940
Кръвна захар при приемане	7,6 (3,9 – 21)	8,6 (4,2 – 27,1)	0,150
Един рисков фактор*	39,90 %	22,20 %	$< 0,05$
Два рискови фактора*	32,10 %	22,20 %	$< 0,05$
Три и повече рискови фактора*	28,00 %	55,60 %	$< 0,05$

Честотата на интрацеребралните хематоми (симптоматични и асимптоматични ) на контролната СТ, проведена 24 часа след ТЛ, е

сходна в двете групи- 6,3%, в първа група и 7,4% при > 80 г. (p = 0,578). (Фиг. 5)



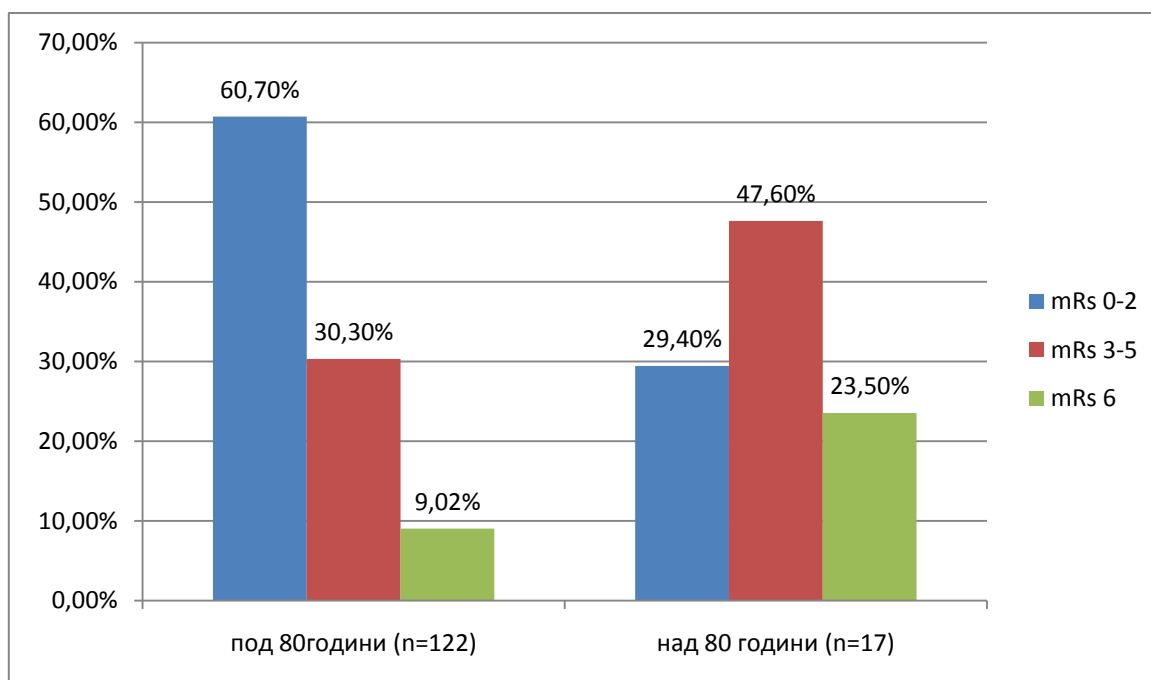
**Фиг. 5.** Относителен дял на пациентите с интрацеребрални хематоми- (симптоматични и асимптоматични ) (p=0,578)

Тримесечните функционални изходи се различават сигнификантно между двете групи пациенти. Благоприятен клиничен изход- функционална независимост, (mRs 0-2) е постигнат при 60,7% от пациентите в първа група и при 26,3% във втора група (p=0,001). С различна степен на инвалидност (mRs 3- 5) са 47,06% от пациентите във втора група и 30,3% в първа (p=0,001). Смъртността към 3-я месец (mRs 6) е 23,50% във втора група и 9,02% в първа (p= 0,001). Функционалният изход е представен на (Таблица 7) и (Фиг. 6)

**Табл. 7.** Тримесечен функционален изход при пациенти ≤ 80 г. и > 80г.

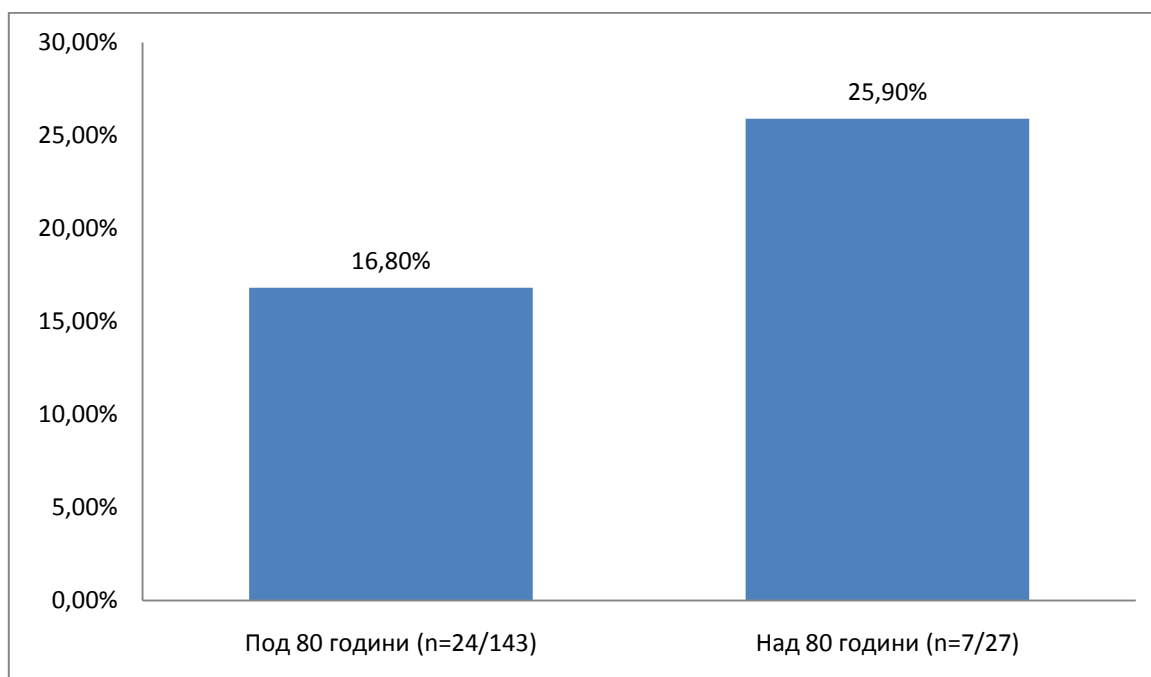
mRS**	≤ 80 г. n=122	> 80 г. n=17	Т тест	p
Благоприятен клиничен изход (mRs 0-2)	74/60,7 %	5/ 29,4 %	14,3	0,001
Неблагоприятен клиничен изход (mRs3-5)	37/ 30,30 %	8/ 47,06%	14,8	0,001
Смърт (mRs-6)	11/ 9,02 %	4/ 23,50 %	10,7	0,001





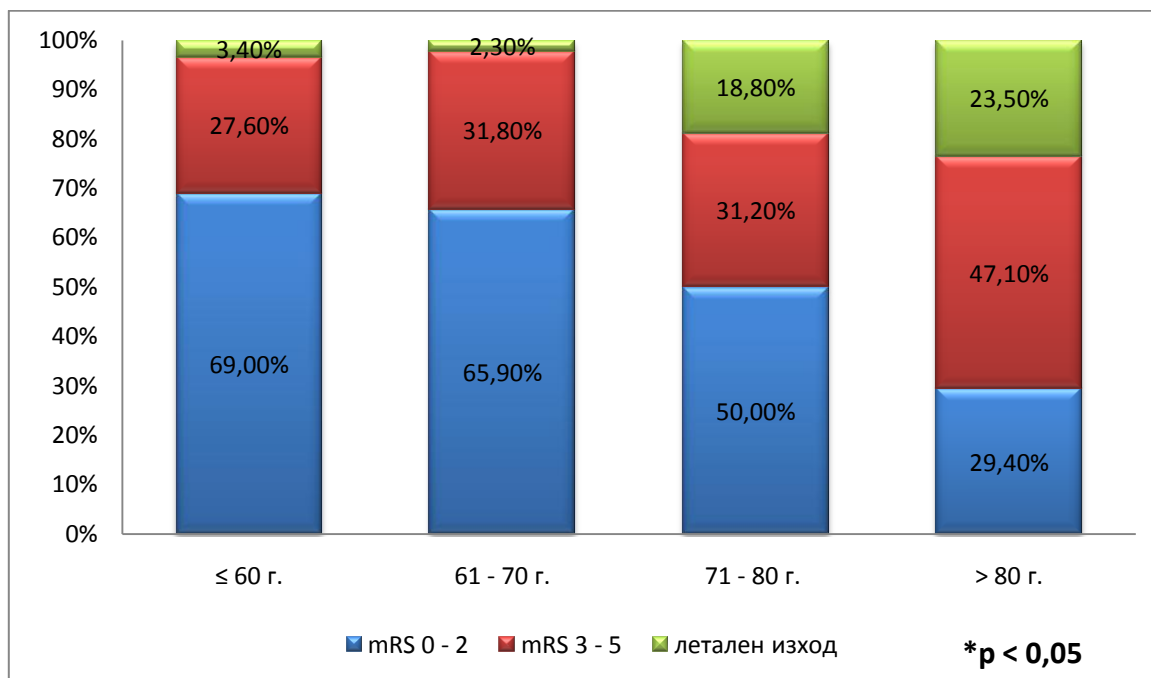
**Фиг. 6.** Тримесечен функционален изход (mRs) след ТЛ при пациенти  $\leq 80$  г. и  $> 80$  г.

Вътреболничната смъртност при пациентите от втора група е по-висока - 25,9%, спрямо 16,8% в първа група, но разликата е статистически недостоверна ( $p>0,05$ ). (Фиг. 7)



**Фиг. 7.** Вътреболнична смъртност при  $\leq 80$  г. и  $> 80$  г.

Анализът на данните с непараметричния анализ  $\chi^2$  на възрастово-ранговото разпределение на клиничния изход демонстрира право пропорционално намаление на честотата на благоприятния изход с нарастване на възрастта на пациентите ( $\chi^2=15,11$ ,  $p = 0,019$ ). (Фиг. 8)



**Фиг. 8.** Тримесечен функционален изход по декади

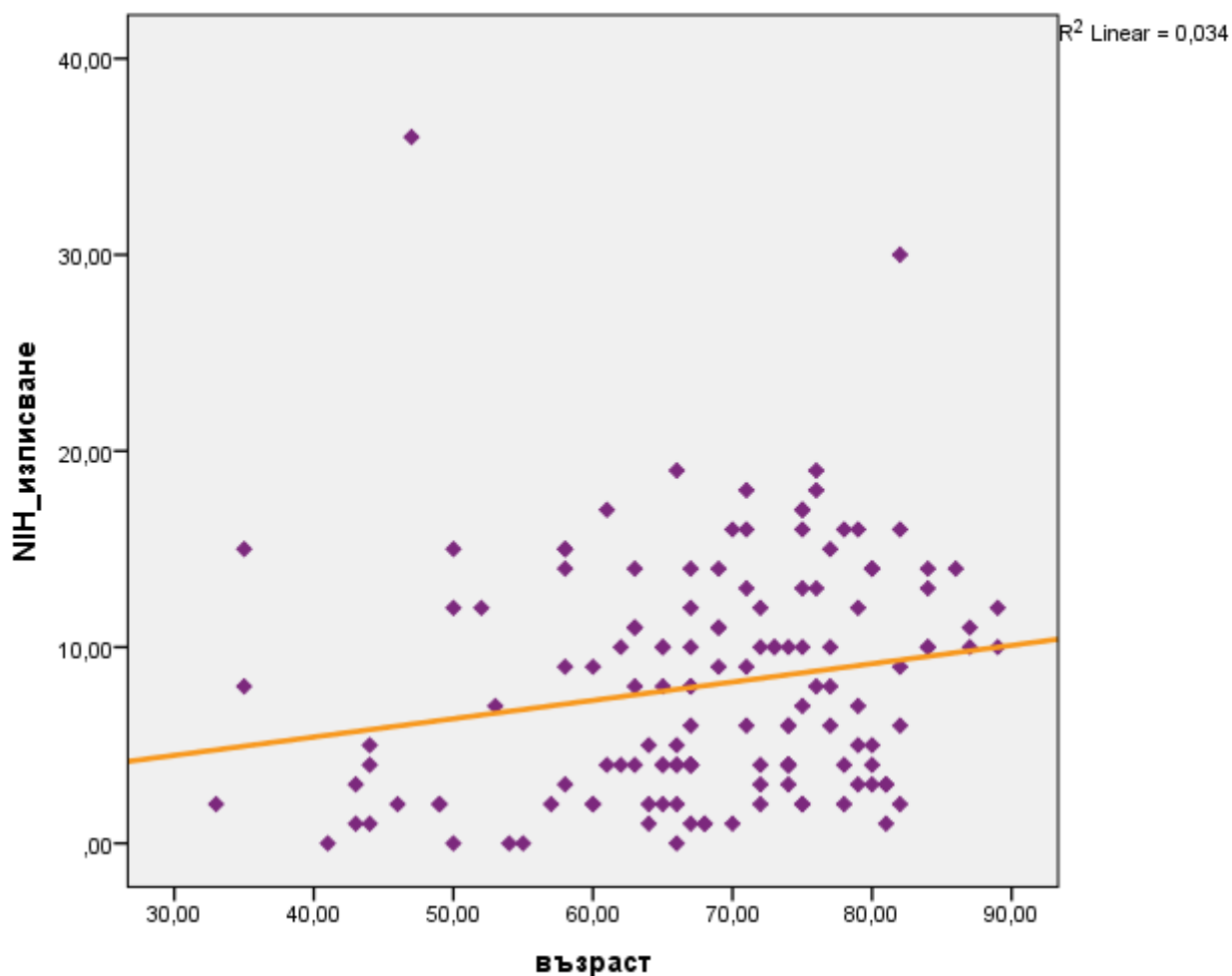
Магнитуда на влияние и предиктивността на фактора възраст върху клиничния изход на пациентите се определи с помощта на логистичен регресионен анализ, използван при категорийни резултатни данни. С увеличаване на възрастта (над 80 г.) вероятността за добър изход намалява със 73% ( $\text{Exp}B = 0.270$ ,  $p \leq 0.020$ ). (Таблица 8)

**Табл. 8.** Логистична регресия

Изходна променлива mRs	B	p	Exp(B)
Възраст	-1.308	.020	.270
Константа	.875	.100	2.400

Резултатите от корелационния и регресионен анализ на взаимовръзката между mRs и NIHSS при изписване спрямо факторите възраст и клиничен изход са представени на (Фиг. 9) и (Фиг. 10)

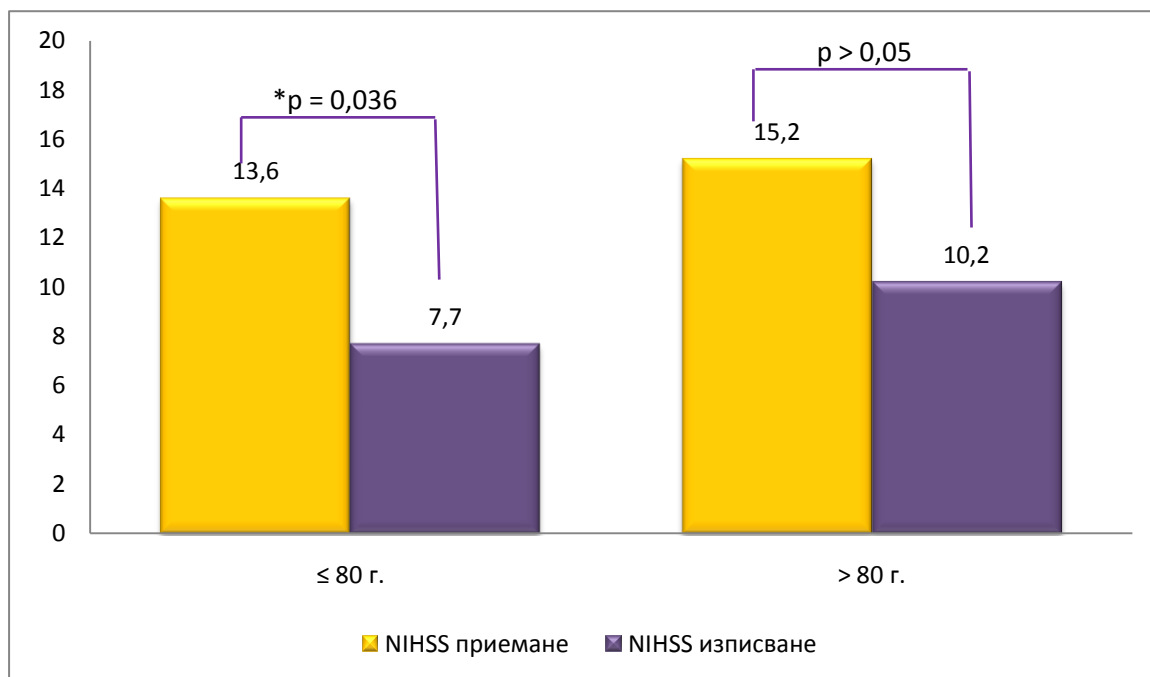




**Фиг. 10.** Възраст и NIHSS при изписване

Извършеният анализ показва наличието на правопрпорционална, но сравнително слаба корелация между възрастта на пациентите и mRs на 3м. ( $R^2=0.145$ ,  $p \leq 0.05$ ) и между възрастта и NIHSS при изписване ( $R^2=0.034$ ,  $p \leq 0.05$ ).

Разликата между стойностите на NIHSS при приемане и изписване е статистически значима само при пациентите от първа група. Резултатите показват, че във втора група NIHSS при изписване също е по-ниска, но разликата е статистически недостоверна. (Фиг. 11)



**Фиг. 11.** Сравнителен анализ на NIHSS при приемане и изписване при пациенти при  $\leq 80$  г. и  $> 80$  г.

## **2. Значение на хемисферната локализация на ИМИ при двата пола за клиничния изход след ТЛ**

В проучването пациентите са разделени в две групи според хемисферната локализация на ИМИ.

Първа група – с ИМИ в ЛХ (n= 83).

Втора група - с ИМИ в ДХ (n= 81).

Средната възраст на пациентите е сходна- 69 г. Разпределението по пол също е сходно в двете групи- жените са 40 в първа група (48,80%) и 39 във втора група (47,9%).

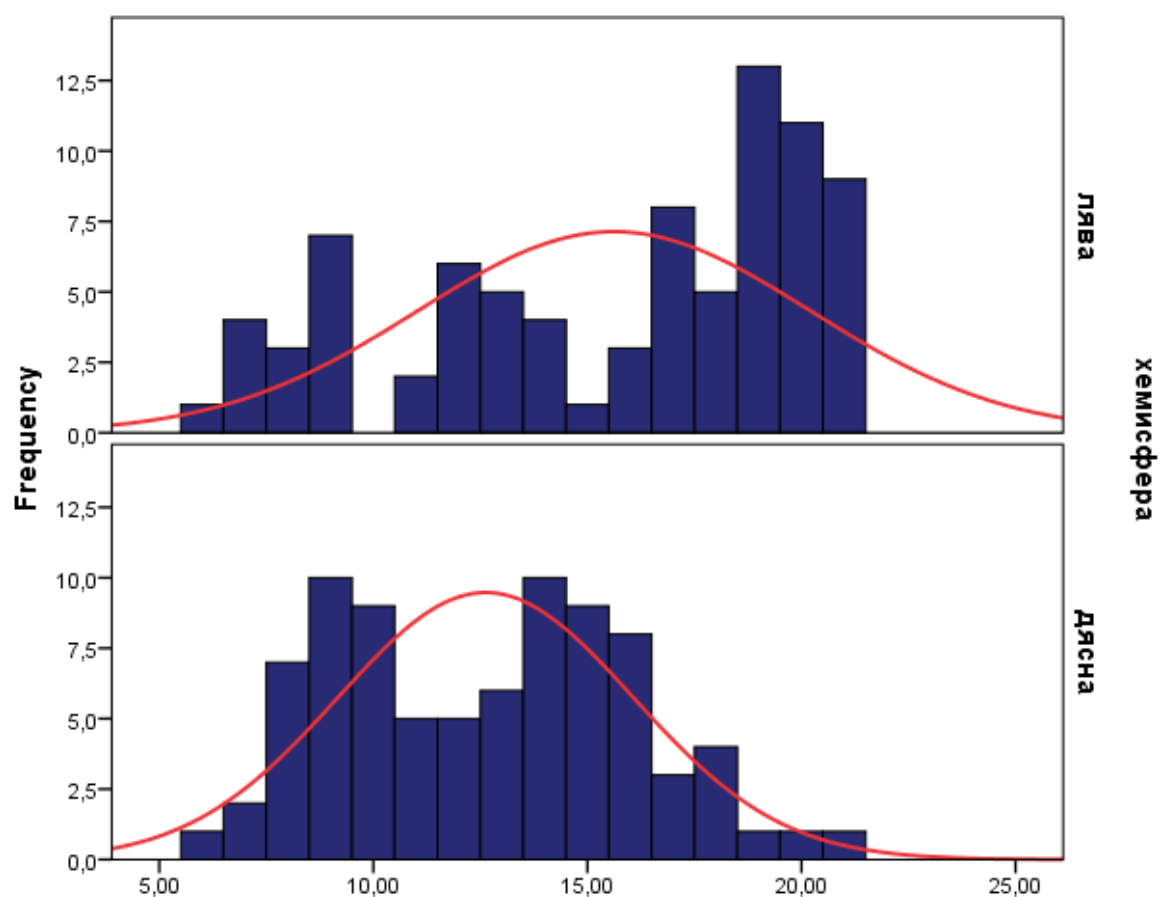
NIHSS при приемане е сигнификантно по-висока в първа група (15,6 т.) спрямо втора група (12,6т.) ( $p < 0,001$ ). В ОТТ също се открива статистически достоверна разлика между двете групи - 192,9 min. Във втора група и 172,2 min в първа група ( $p = 0,05$ ).

ПМ е сигнификантно по-често във втора група (45,1%) спрямо първа (26,8%), ( $p = 0,011$ ). Демографските и клинични характеристики на пациентите са дадени на (Таблица 9)

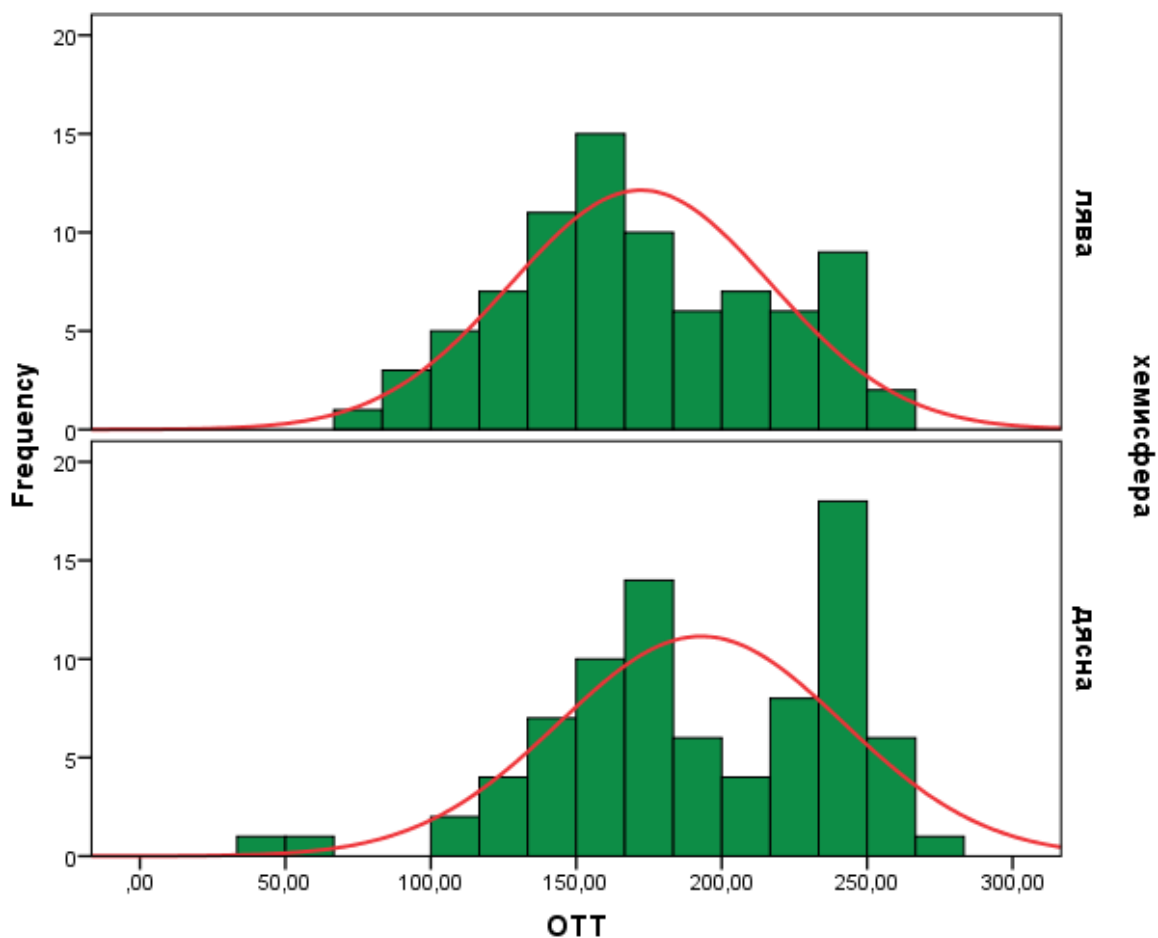
**Табл. 9.** Демографски и клинични характеристики на пациентите с ИМИ в ЛХ и ДХ

<b>ПОКАЗАТЕЛ</b>	<b>ЛЯВА ХЕМИСФЕРА (n = 83), %</b>	<b>ДЯСНА ХЕМИСФЕРА (n = 81), %</b>	<b>P</b>
<b>Пол (жени)</b>	<b>40 ( 48,80 % )</b>	<b>39 (47,90 %)</b>	<b>0,500</b>
<b>Възраст</b>	<b>69,3 г. ± 11,7 г.</b>	<b>69,1 г. ± 11,2 г.</b>	<b>0,973</b>
<b>NIHSSпри приемане***</b>	<b>15,6 (6-21)</b>	<b>12,6 (6-21)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>ОТТ*( min.)</b>	<b>172,2 (70 - 260)</b>	<b>192,9 (45-270)</b>	<b>0,05</b>
<b>ХБ</b>	<b>74 (90,20 %)</b>	<b>73 (89,00 %)</b>	<b>0,500</b>
<b>ЗД</b>	<b>18 ( 22,00 %)</b>	<b>15 (18,30 %)</b>	<b>0,349</b>
<b>ПМ*</b>	<b>22 (26,80 %)</b>	<b>37 ( 45,10 % )</b>	<b>0,011</b>
<b>СН, ИБС</b>	<b>27 (32,90 %)</b>	<b>25 ( 30,50 %)</b>	<b>0,433</b>
<b>Дислипидемия</b>	<b>21 (25,60 % )</b>	<b>15 (18,30 %)</b>	<b>0,173</b>

Анализът на разпределението на NIHSS при приемане в ЛХ и ДХ показва, че формата в ДХ е нормално със средна стойност на NIHSS- 12,6 т. По-голямата дисперсия на точките на NIHSS (средна стойност 15,6 т.) в ЛХ показва и асиметрия и изнасяне на разпределението в дясно. (Фиг. 12)



**Фиг.12.** NIHSS при приемане в ЛХ и ДХ



**Фиг. 13.** ОТТ за ЛХ и ДХ

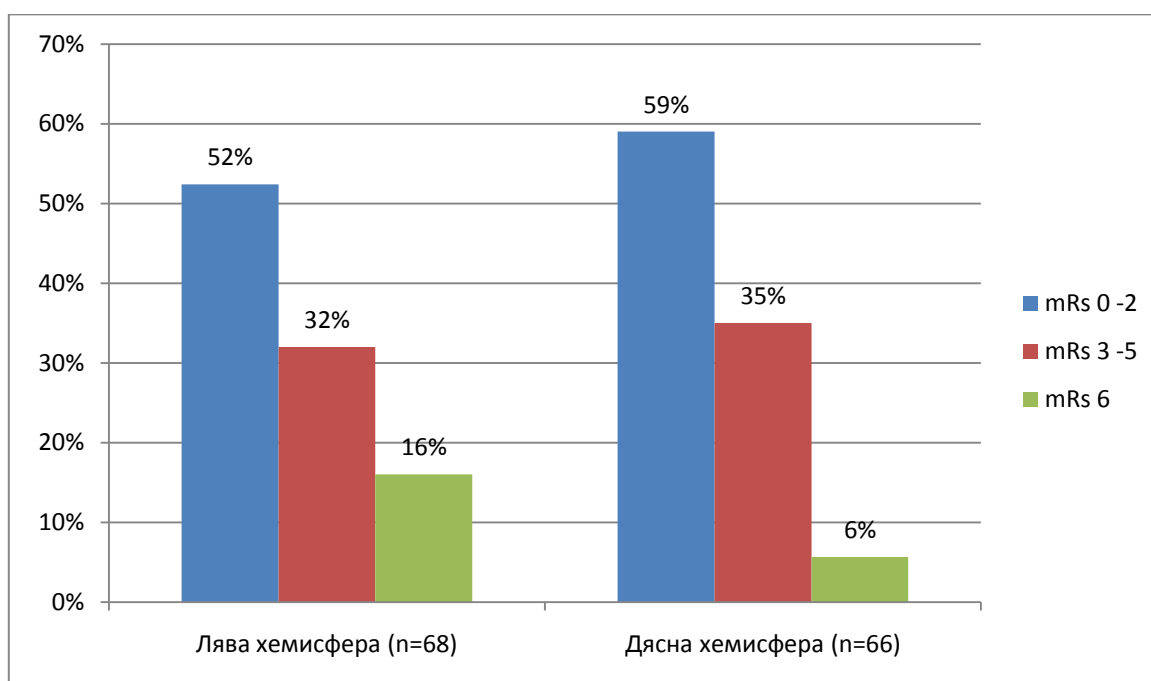
Променливата ОТТ следва нормално разпределение на данните в ЛХ със стойности на средната аритметична 172,2. По-широките граници на ОТТ в ДХ и по-голямата средна стойност на ОТТ (192,9 мин) определя и по-полегатата форма на разпределение на ОТТ в ДХ (**Фиг. 13**)

Анализът на тримесечния функционален изход с  $\chi^2$  тест и t-тест показва следните резултати. С благоприятен клиничен изход-функционална независимост (mRs 0-2) са 52% от пациентите в първа група и 59% във втора група ( $p=0,25$ ). Неблагоприятният клиничен изход (mRs 3-5) е със сходна честота - 32% в първа група и 35% във втора група ( $p=0,72$ ). Доказва се статистически значима разлика в смъртността на 3- я месец (mRs 6) – 16% в първа група и 6% във втора ( $p=0,003$ ). Резултатите са показани на (**Таблица 10**) и (**Фиг. 14**)



**Табл. 10.** Тримесечен функционален изход на ИМИ в ЛХ и ДХ

<b>КЛИНИЧЕН ИЗХОД</b>	<b>ДХ (n , %,) n=71</b>	<b>ЛХ (n %, ) n=63</b>	<b>t-test</b>	<b>p</b>
<b>mRs0-2</b>	<b>59%/42</b>	<b>52%/33</b>	<b>1.15</b>	<b>0.25</b>
<b>mRs 3-5</b>	<b>35%/25</b>	<b>32%/20</b>	<b>1.85</b>	<b>0.72</b>
<b>mRs6</b>	<b>6%/4</b>	<b>16%/10</b>	<b>-3.70</b>	<b>0.003</b>

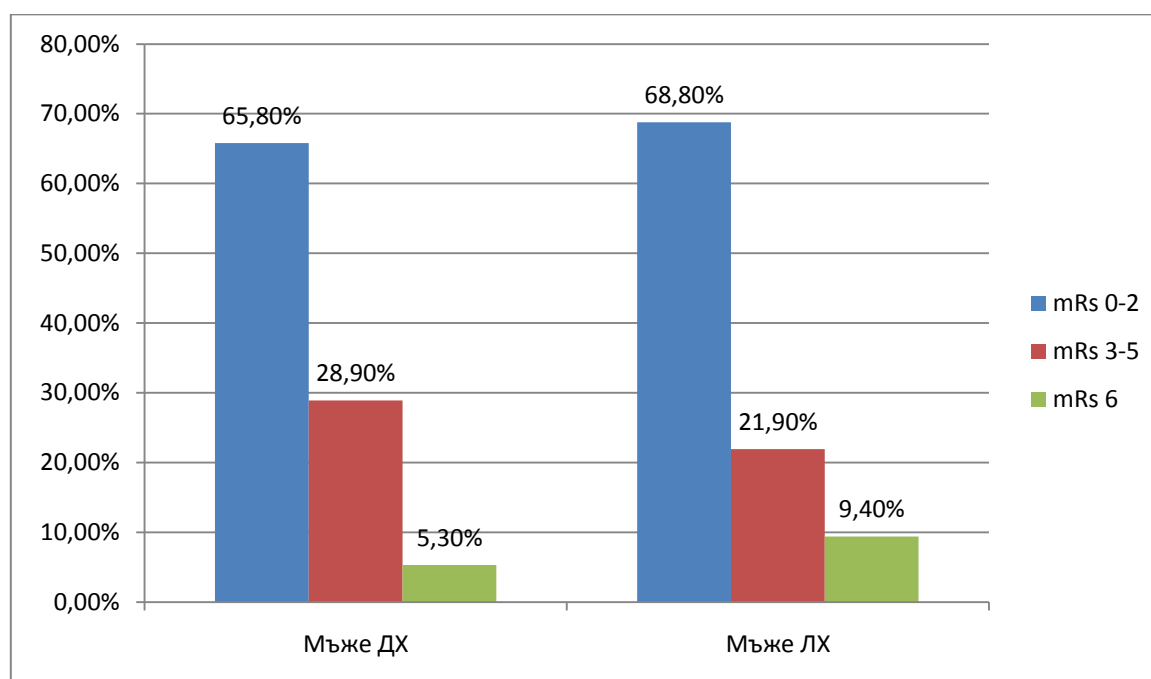


**Фиг. 14.** Тримесечен функционален изход при ИМИ в ЛХ и ДХ

Извършен бе анализ на тримесечния функционален изход освен според засегнатата хемисфера, но и според пола на пациентите. Резултатите показват, че при мъжете благоприятният клиничен изход (mRs0-2) е със сходна честота - 68,8% при ИМИ в ЛХ и 65,8% при ИМИ в ДХ ( $p=0,112$ ). С различна степен на инвалидност (mRs3-5) са съответно 21,9% и 28,9% ( $p=0,256$ ). Откри се сигнификантна разлика в смъртността на 3-я месец – тя е значимо по-висока при ИМИ в ЛХ ( $t= 1,58$ ,  $p= 0,05$ ). Резултатите са представени на (Таблица 11) и (Фиг. 15)

**Табл. 11. Тримесечен функционален изход при мъжете с ИМИ в ЛХ и ДХ**

КЛИНИЧЕН ИЗХОД	МЪЖЕ ДХ(% <b>,n</b> ) n=38	МЪЖЕ ЛХ( % <b>, n</b> ) n=32	t-test	p
mRs0-2	65,8 %(25)	68,8 %( 22)	- 1,6	0,112
mRs 3-5	28,9 % (11)	21,9% ( 7)	1.18	0,256
mRs6	5,3 % (2)	9,4% (3)	1,58	0,05

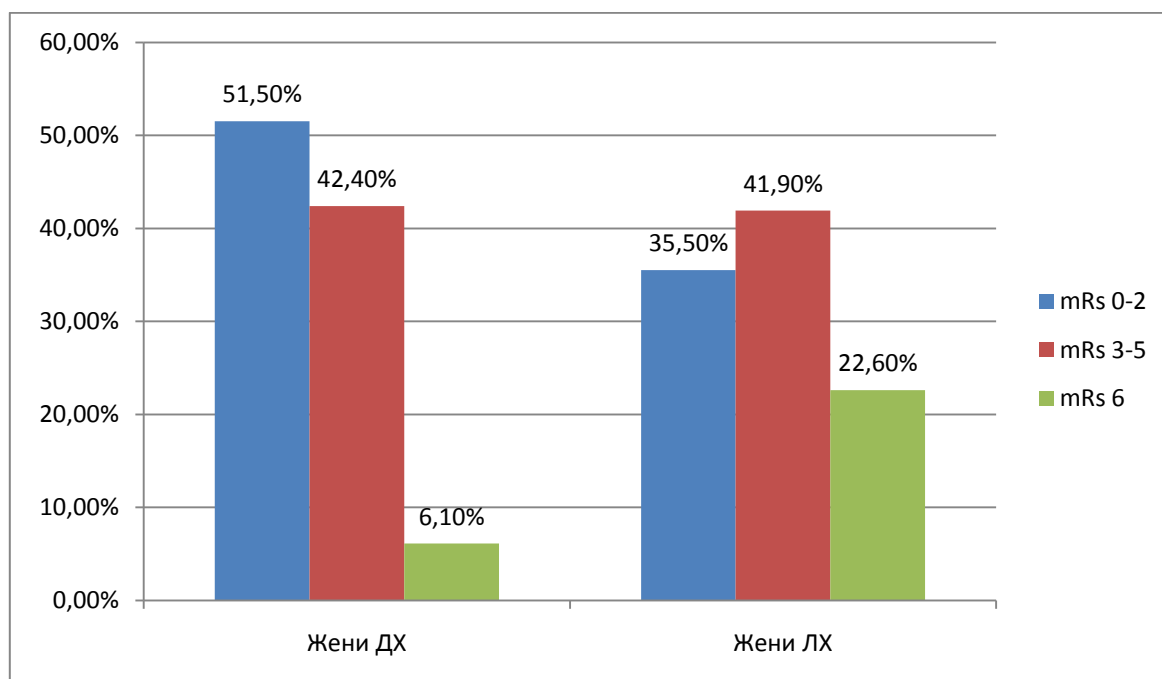


**Фиг. 15.** Тримесечен функционален изход при мъжете с ИМИ в ЛХ и ДХ

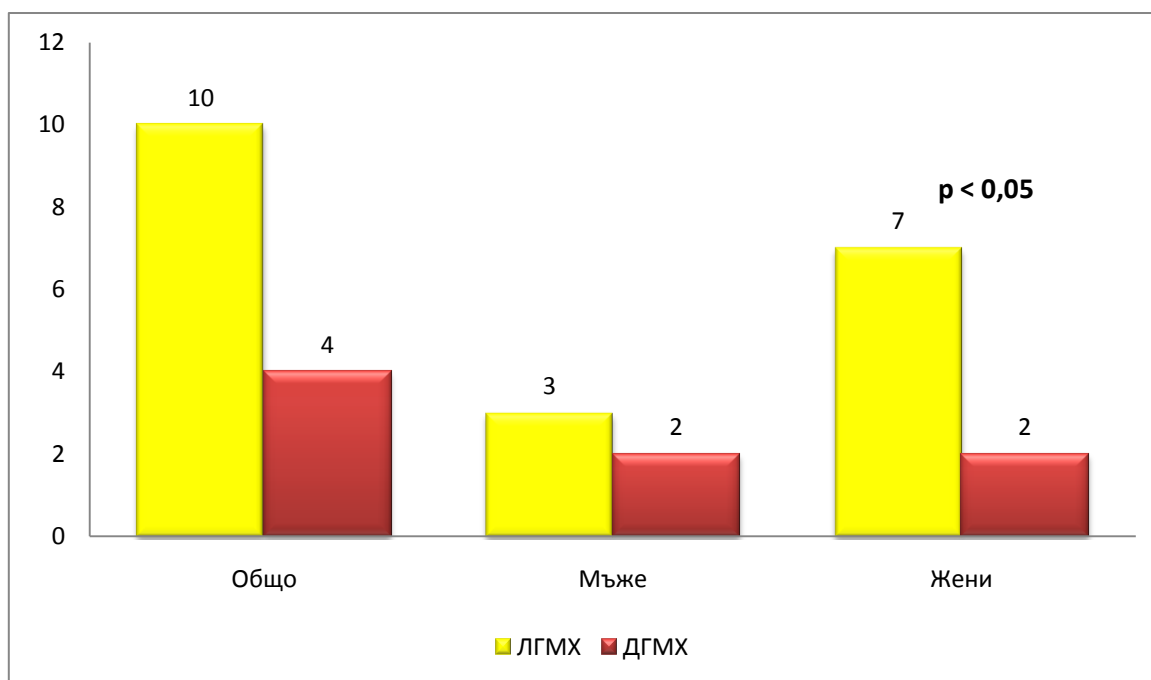
При жените честотата на благоприятния функционален изход ( mRs0-2) е по- висока при ИМИ в ДХ (51,5%) спрямо ЛХ (35,5%), но разликата е статистически незначима ( $p=0,18$ ). С mRs 3-5 са сходен брой жени (41,9% и 42,4% съответно,  $p=0,95$ ). При женския пол също се открива сигнификантна разлика в смъртността на третия месец – тя е 22,6% при локализация на ИМИ в ЛХ и 6,1% в ДХ ( $p =0,01$ ). Резултатите са представени на (Таблица 12) и (Фиг. 16, 17)

**Табл. 12.** Тримесечен функционален изход при жени с ИМИ в ЛХ и ДХ

<b>КЛИНИЧЕН ИЗХОД</b>	<b>ЖЕНИ ДХ (n %,) n= 33</b>	<b>ЖЕНИ ЛХ (n %, ) n= 31</b>	<b>t-test</b>	<b>p</b>
<b>mRs0-2</b>	<b>17 (51,5% )</b>	<b>11 (35,5% )</b>	<b>1,3</b>	<b>0,18</b>
<b>mRs 3-5</b>	<b>14 (42,4% )</b>	<b>13 ( 41,9 % )</b>	<b>0,6</b>	<b>0,95</b>
<b>mRs 6</b>	<b>2 (6,1 % )</b>	<b>7 ( 22,6 % )</b>	<b>20,1</b>	<b>0,01</b>



**Фиг. 16.** Тримесечен функционален изход при жени с ИМИ в ЛХ и ДХ



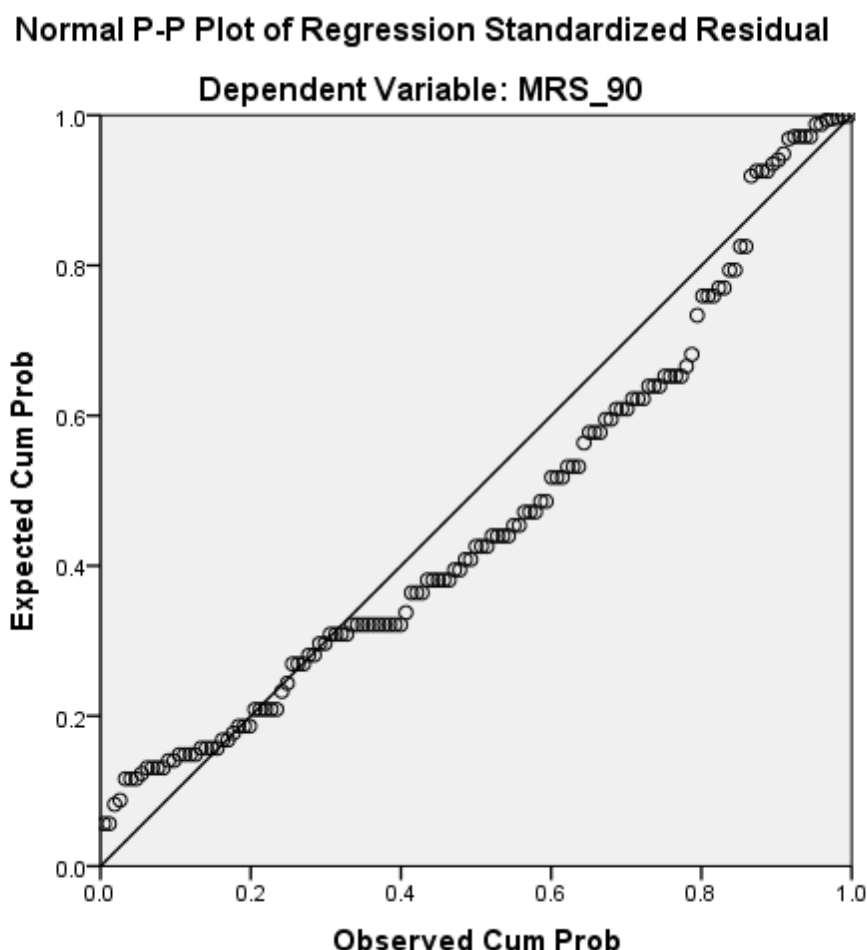
**Фиг. 17.** Смъртност към 3 мес. според пола и засегната хемисфера

За определяне степента на влияние и предиктивност на различни фактори за благоприятен функционален изход (mRs0-2) според хемисферната локализация на ИМИ, бе тестван мултирегресионен модел, включващ факторите ПМ, ЗД, АН и NIHSS при приемане. И при двете хемисферни локализации най-значим предиктор на този изход е NIHSS при приемане. При ИМИ в ЛХ NIHSS оказва влияние върху 23,20% от настъпването на благоприятен изход, а в ДХ-върху 17,4%. При локализация на ИМИ в ДХ допълнително влияние оказва и липсата на ПМ, който има добавена стойност 6,7% или общото влияние на двата фактора за настъпването на добър клиничен изход е 24,10%. **(Таблица 13)**

**Табл. 13.** Мултирегресионен анализ на предикторите за mRs 0 -2 в ЛХ и ДХ

Предиктори	Нестандарт. коеф. В	Стандарт. коеф. $\beta$	t	p	Adjusted $R^2$
<b>ЛХ</b>					
NIHSS при приемане	<b>-0,052</b>	<b>-0,495</b>	<b>-4,41</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,232</b>
<b>ДХ</b>					
NIHSS при приемане	<b>-0,054</b>	<b>-0,368</b>	<b>-3,45</b>	<b>0,001</b>	<b>0,174</b>
ПМ	<b>-0,057</b>	<b>-0,284</b>	<b>-2,66</b>	<b>0,010</b>	<b>0,241</b>

Регресионният плот показва силната взаимовръзка на предикторния фактор NIHSS при приемане и клиничния изход. (Фиг. 18)



**Фиг. 18.** Право пропорционалната зависимост на корелационната връзка

Право пропорционалната зависимост на корелационната връзка ( $r=0.45$ ,  $p=0.001$ ) показва, че всяко изменение – увеличаване на стойностите на NIHSS, е свързано с влошаване в клиничния изход.

### ***3. Корелационни зависимости между стойностите на артериално налягане преди старта на ТЛ и динамиката му в първите 24 часа при пациенти с ХБ и дългосрочния клиничен резултат.***

В настоящия раздел бе направен:

**3.1.** Сравнителен анализ на клиничния изход след ТЛ при пациенти с ХБ с и без провеждана антихипертензивна терапия ;

**3.2.** Анализ на значението на стойностите на АН ( САН и ДАН ) преди старта на ТЛ , както и на вариабилността на тези стойности през първите 24 часа след нея, върху хеморагичните усложнения, функционалната независимост и смъртността на третия месец.

### 3.1. Сравнителен анализ на клиничния изход след ТЛ при пациенти с ХБ с и без провеждана антихипертензивна терапия;

От общия брой тромболизирани пациенти, с ХБ е n=153 (90%).

Разделени са в 2 групи:

1. Първа група (n=118) - с провеждана антихипертензивна терапия.

2. Втора група (n= 35) – без провеждана терапия.

Пациентите от първа група са сигнификантно по-възрастни (72,3 г.) спрямо (62,2,г.), ( $p < 0,001$ ). Честотата на съдовите рискови фактори в тази група закономерно е по-висока, като за ПМ, както и за ИБС и СН, разликата в честотата им спрямо втора група е статистически достоверна (44,90% спрямо 17,10%,  $p = 0,002$ ) и (41,50% и 8,60%  $p < 0,001$ ) съответно. (Таблица 14)

**Табл. 14.** Сравнителен анализ на пациентите с ХБ с и без провеждано антихипертензивно лечение

Показател	Пациенти с ХБ с лечение (n = 118)	Пациенти с ХБ без лечение (n = 35)	p
<b>Възраст***</b>	<b>72,3 г. <math>\pm</math> 9,1 г. (35 – 82)</b>	<b>62,2 <math>\pm</math> 12,4 г. (43 – 89)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Пол</b>			
Мъже	55/ 46,6 %	20/ 57,10 %	<b>0,184</b>
Жени	63/ 53,40 %	15/ 42,90 %	
<b>NIHSSпри приемане</b>	<b>14,3 <math>\pm</math> 4,2 (6-21)</b>	<b>12,7 <math>\pm</math> 4,8 (6-21)</b>	<b>0,06</b>
<b>NIHSSпри изписване</b>	<b>8,1 <math>\pm</math> 5,0 (0-19)</b>	<b>7,8 <math>\pm</math> 7,0 (0-30)</b>	<b>0,809</b>
<b>ЗД</b>	<b>27/ 22,90 %</b>	<b>5/ 14,30 %</b>	<b>0,197</b>
<b>Дислипидемия</b>	<b>26/ 22,0 %</b>	<b>11/ 31,4 %</b>	<b>0,179</b>
<b>ПМ**</b>	<b>53/ 44,90 %</b>	<b>6/ 17,10 %</b>	<b>0,002</b>
<b>СН, ИБС***</b>	<b>49/ 41,50 %</b>	<b>3/ 8,60 %</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Серумна глюкоза</b>	<b>7,8 <math>\pm</math> 3,0 (4,20 – 27,10)</b>	<b>7,7 <math>\pm</math> 3,5 (4,2 – 21,0)</b>	<b>0,818</b>
<b>ОТТ</b>	<b>182,9 <math>\pm</math> 49,6 (45 – 270)</b>	<b>192,4 <math>\pm</math> 45,2 (110 – 260)</b>	<b>0,311</b>
<b>САН</b>	<b>147,7 <math>\pm</math> 19,5 (105 – 220)</b>	<b>147,3 <math>\pm</math> 19,5 (110 – 220)</b>	<b>0,900</b>
<b>ДАН</b>	<b>83,5 <math>\pm</math> 10,5 (60 – 110)</b>	<b>83,3 <math>\pm</math> 12,9 (60 – 120)</b>	<b>0,919</b>

С благоприятен клиничен резултат - функционална независимост на 3-я месец, са 42,40% от пациентите в първа група и 51,40% от втора група ( $p < 0,05$ ). ИЦХ са съответно 5,90% и 2,9% ( $p = 0,04$ ). Те са статистически значимо по-чести в първа група, в която възрастта е сигнификантно по-висока, NIHSS при приемане също, а честотата на РФ по-голяма. Смъртността на третия месец обаче се оказва по-висока сред пациентите от втора група – 11,4% спрямо 8,5% в първа група ( $p < 0,05$ ). Резултатите са представени на (Таблица 15)

**Табл. 15.** Тримесечен клиничен резултат при пациенти с ХБ с и без антихипертензивно лечение

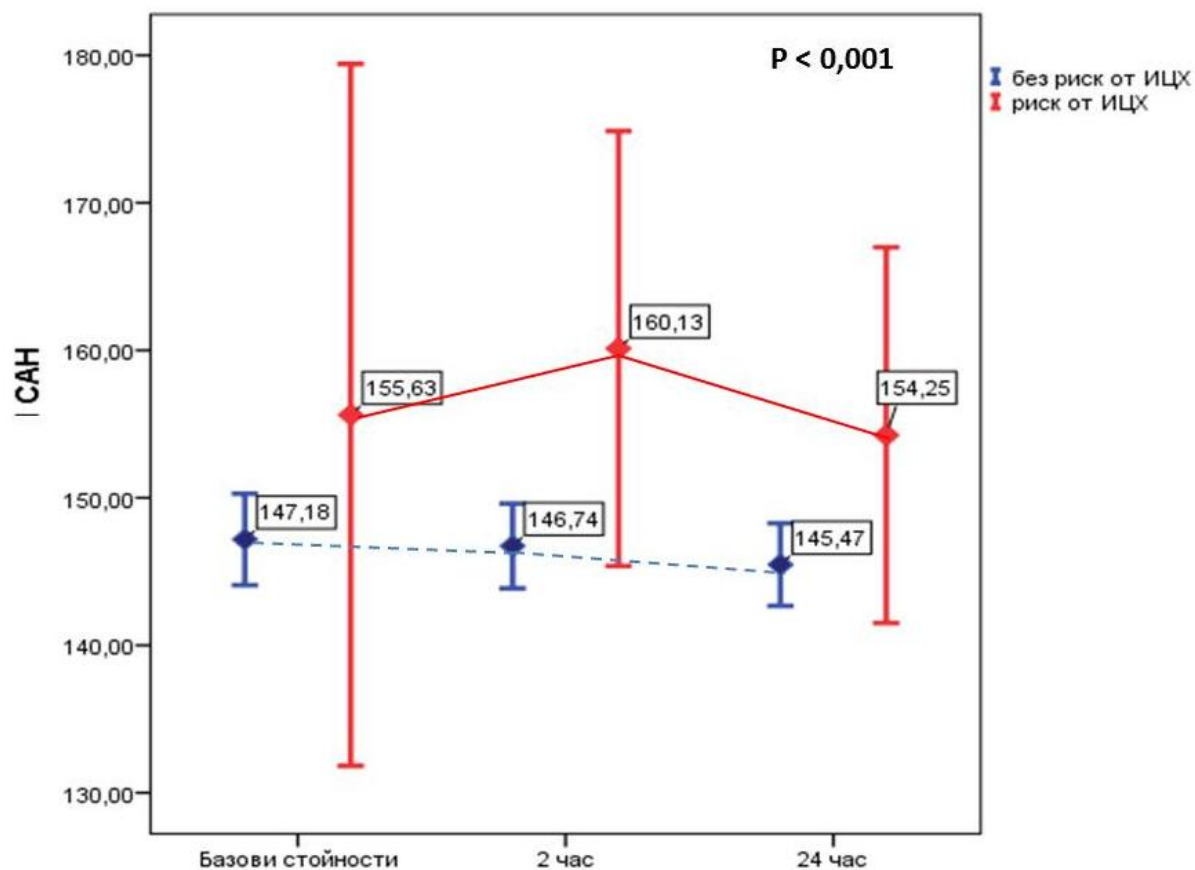
Показател	Пациенти с ХБ с лечение(n, %) (n = 118)	Пациенти с ХБ безлечение(n,%) (n = 35)	p
ИЦХ*	7/ 5,90 %	1/ 2,90 %	0,04
mRs -6 .*	10/ 8,5%	4/ 11,40 %	< 0,05
mRS 0 -2*	50/ 42,40 %	18/ 51,40 %	< 0,05

**3.1.2. Анализ на значението на стойностите на АН ( САН и ДАН ) преди старта на ТЛ , както и на вариабилността на тези стойности през първите 24 часа след нея, върху хеморагичните усложнения, функционалната независимост и смъртността на третия месец.**

Представен е с Error bars” графичен анализ.

**3.1.3.** Анализ на риска от настъпване на ИЦХ според стойности на САН преди старта на ТЛ, на 2-я час след него и на 24 –я час.

Той индикира сигнификантна разлика в средните стойности на САН при пациенти с висок риск и без риск от настъпване на ИЦХ ( $p \leq 0.001$ ). Високите средни стойности на САН, както и по-големите вариации тези стойностите, се асоциират значимо с висок риск от ИЦХ. Рискът е най-висок на 2-рия час. (Фиг. 19)

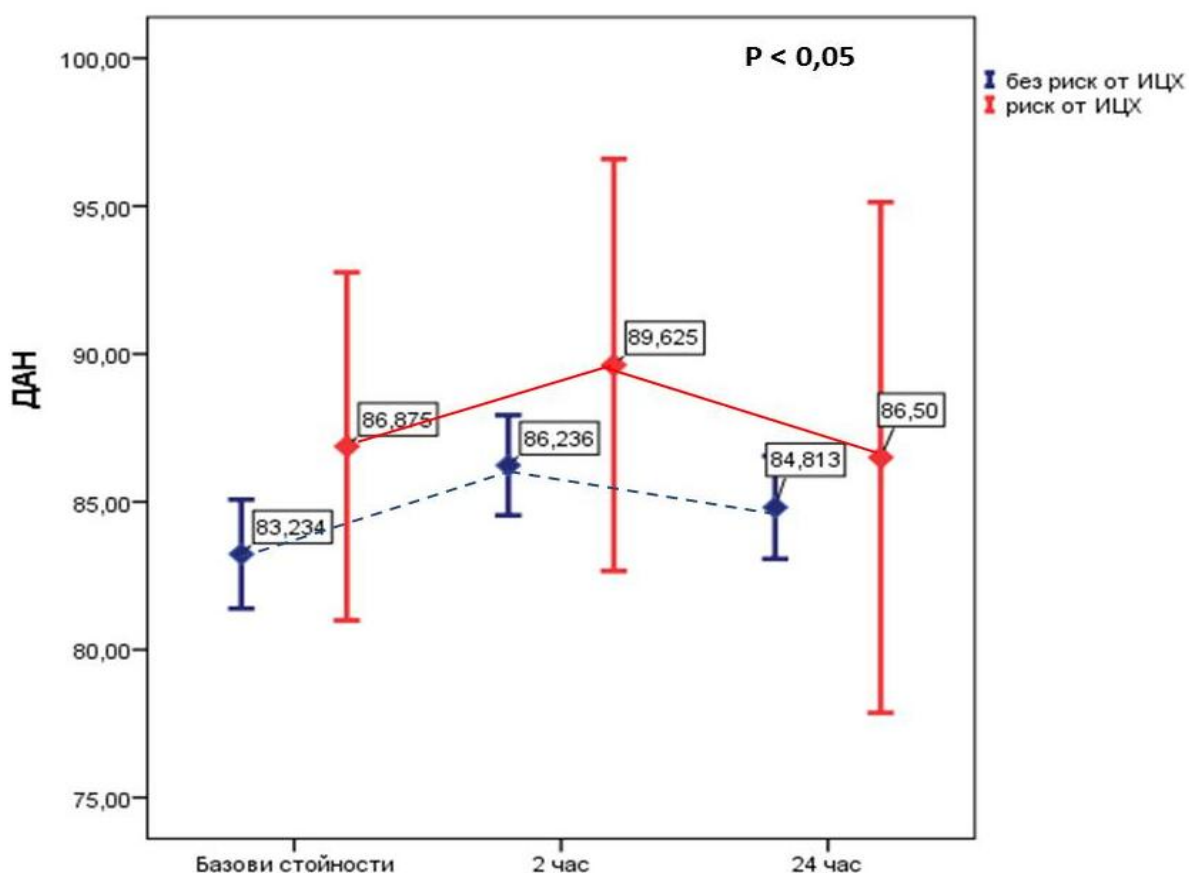


**Фиг. 19.** Риск от настъпване на ИЦХ според стойностите на САН

### 3.1.4. Анализ за риска от настъпване на ИЦХ според стойности на ДАН преди старта на ТЛ, на 2-я час след него и на 24 -я час.

Резултатите показват, че високите средни стойности на ДАН също се асоциират сигнификантно с висок риск от настъпване на ИЦХ ( $p < 0,05$ ). (Фиг. 20)

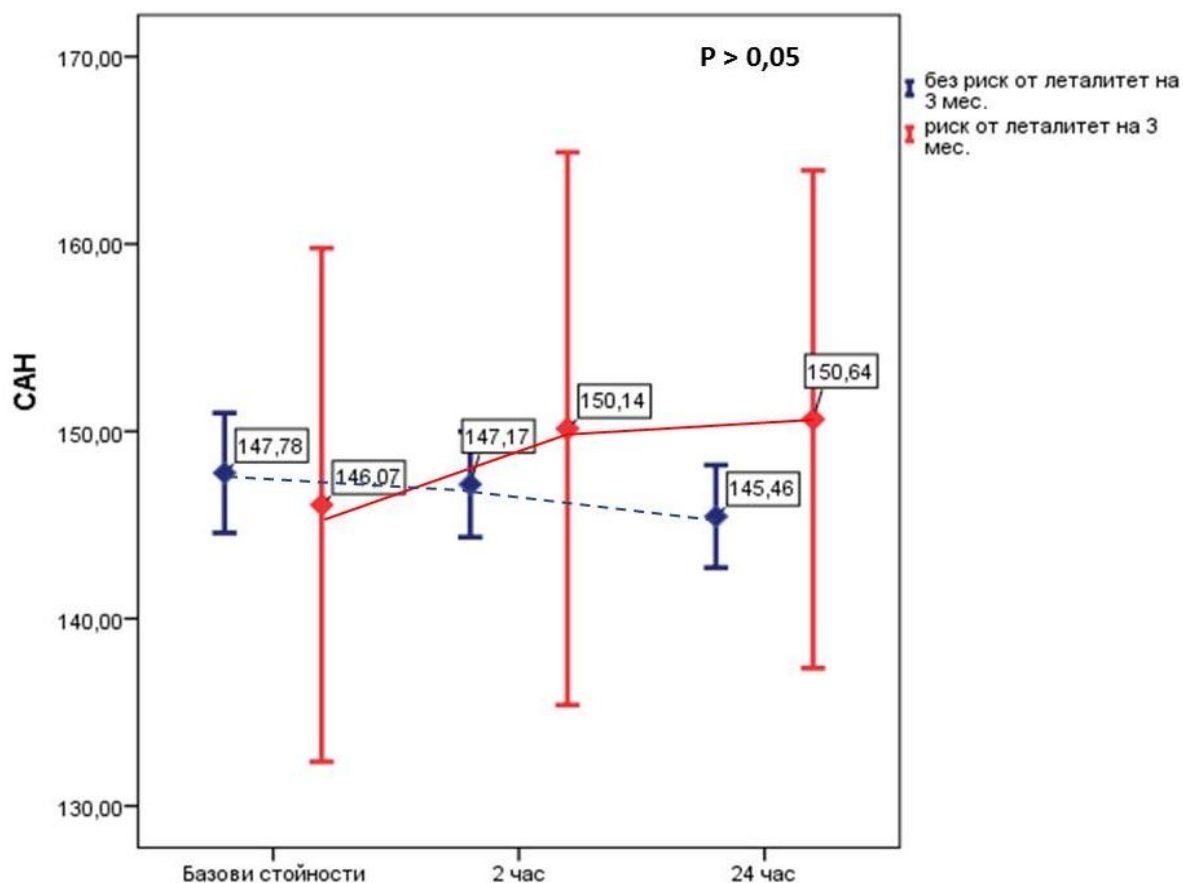




**Фиг. 20.** Риск от настъпване на ИЦХ според стойности на ДАН

**3.1.5.** Анализ за риска от летален изход на 3-я месец според стойности на САН преди старта на ТЛ, на 2-я час след него и на 24 -я час.

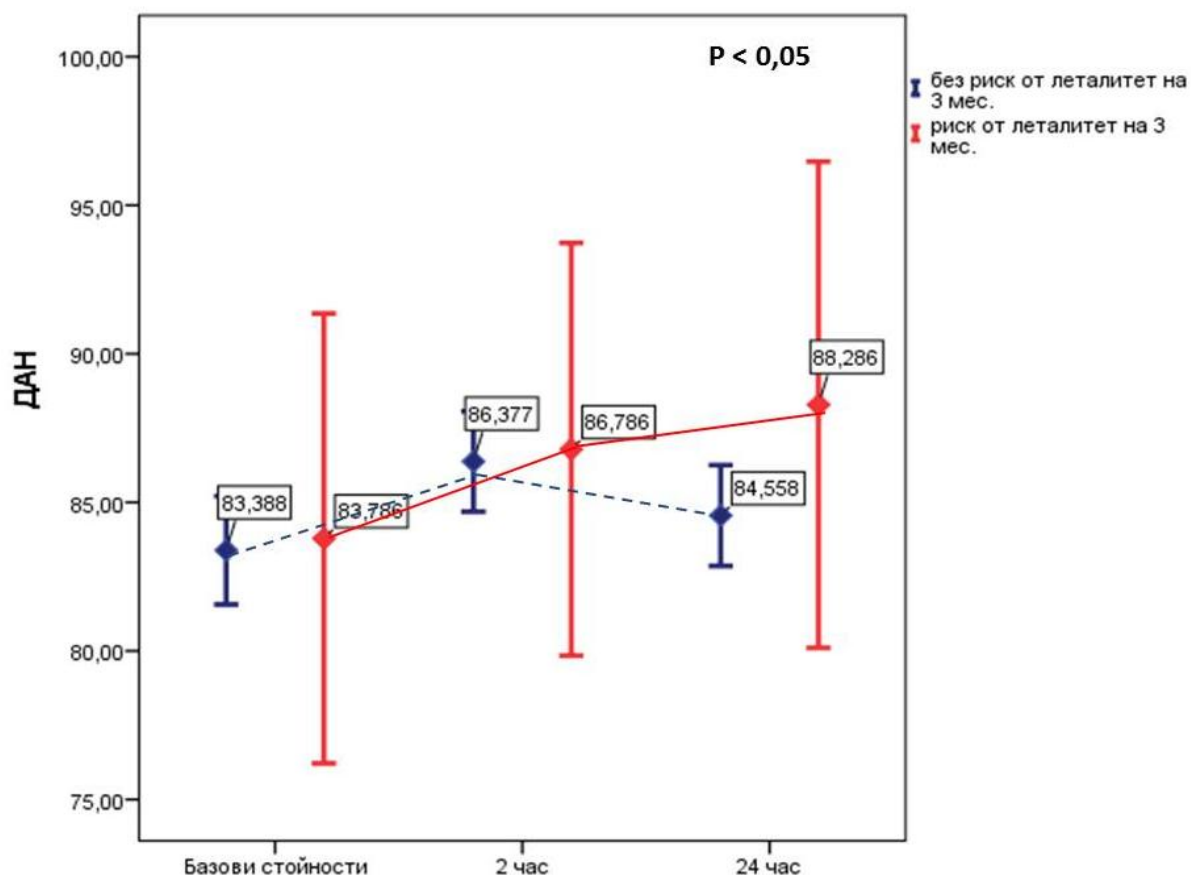
Графичният анализ с “Error bars” графики показва, че въпреки разликите във вариациите на САН, средните му стойности сред починалите и преживели пациенти не се различават съществено ( $p > 0,05$ ), т.е. няма сигнификантна връзка между САН и леталитета на 3-я месец. (Фиг. 21)



**Фиг. 21.** Риск от леталитет на 3 мес. според стойностите на САН

**3.1.6.** Анализ за риска от летален изход на 3-я месец според стойности на ДАН преди старта на ТЛ, на 2-я час след него и на 24 -я час.

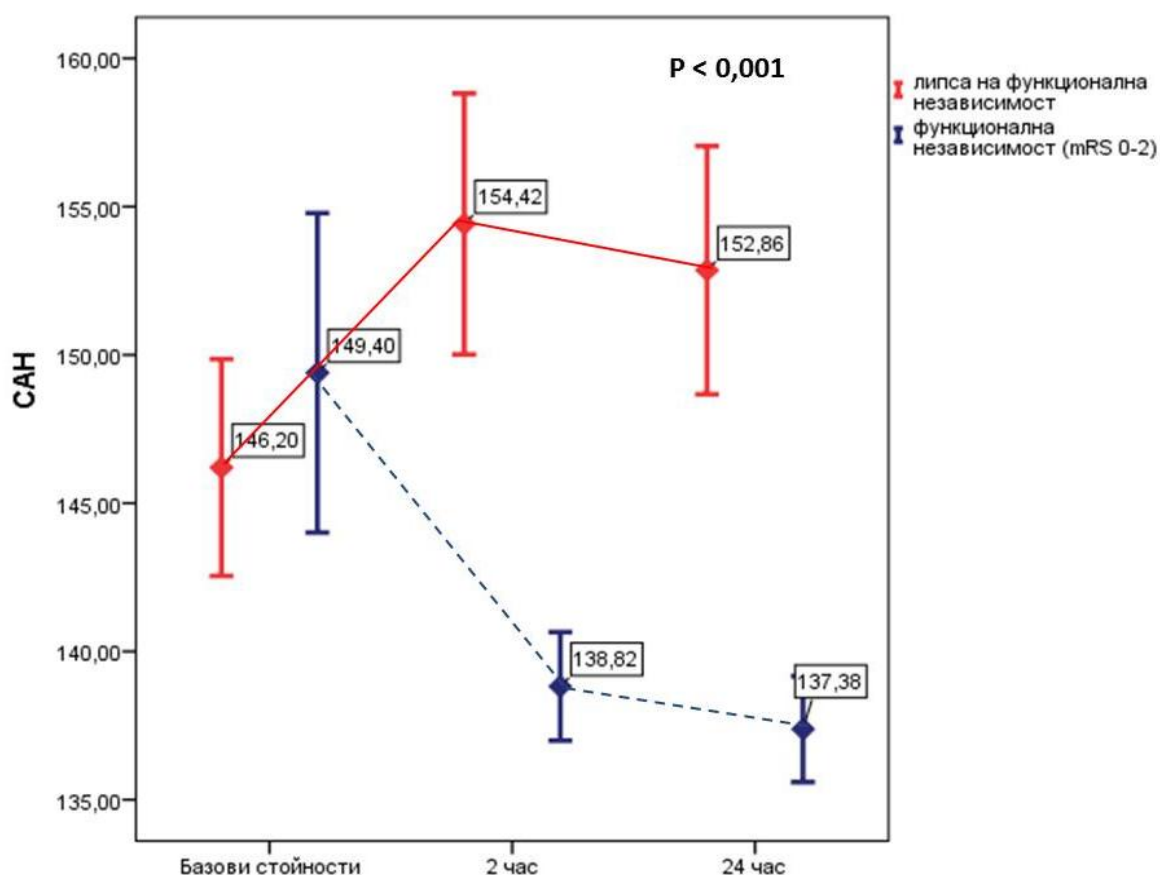
За разлика от САН при ДАН беше намерена статистически значима взаимовръзка между риска от леталитет към 3 мес. и вариабилността на средните стойности на ДАН ( $p < 0,05$ ). По-високите стойности на ДАН на 2-ри и 24-ти час увеличават риска от леталитет на 3 месец. Рискът е най-висок на 24-я час. (Фиг. 22)



**Фиг. 22.** Риск от леталитет на 3 мес. според стойности на ДАН

### 3.1.7. Анализ на вероятността за постигане на функционална независимост според стойности на САН преди старта на ТЛ< на 2-я час и на 24-я час.

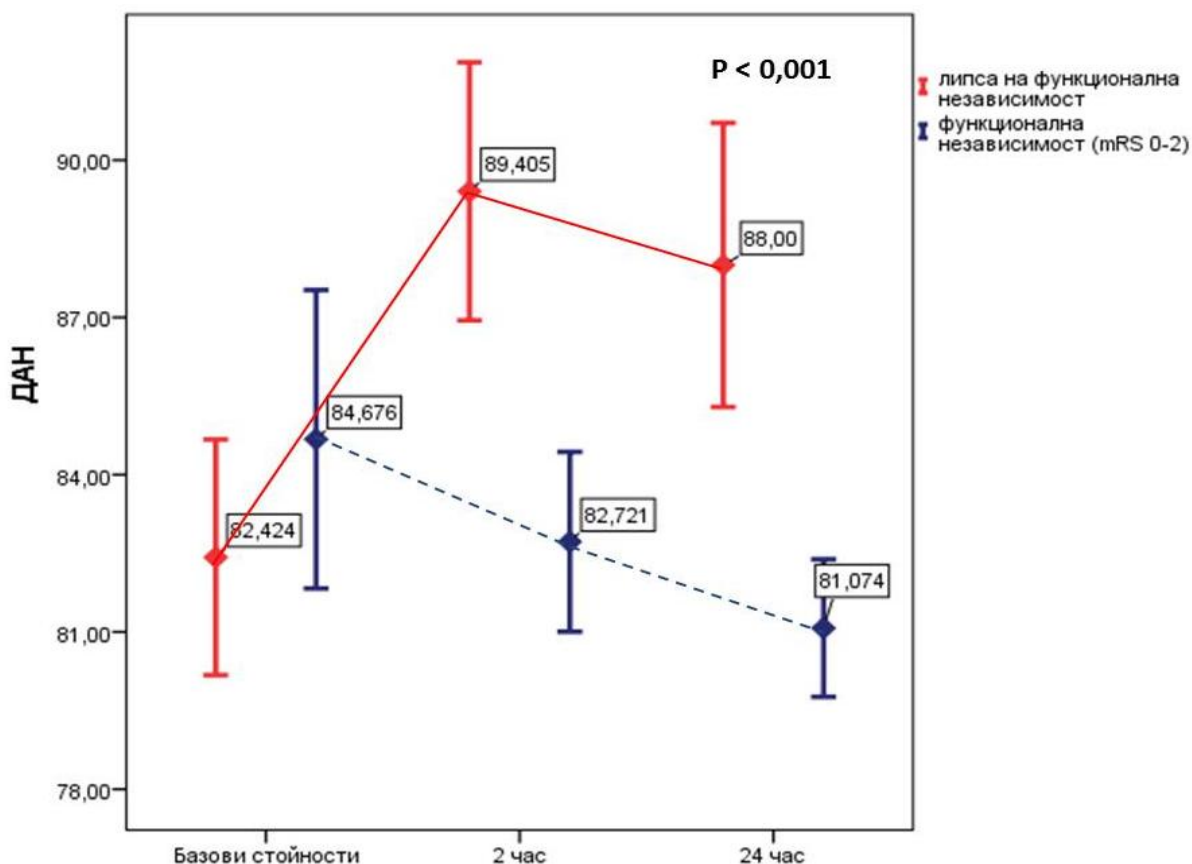
Настъпването на функционална независимост е обратно пропорционална на повишените стойности на САН. Те се асоциират сигнификантно с ниска честота на функционална независимост ( $p < 0,0$ ). Рискът тя да не настъпи е най-висок на 2-я час. (Фиг. 23)



**Фиг. 23.** Анализ на вероятността за функционална независимост към 3 мес. (mRS 0 – 2) според стойности на САН

**3.1.8.** Анализ на вероятността за постигане на функционална независимост според стойности на ДАН преди старта на ТЛ, на 2-я час и на 24-я час.

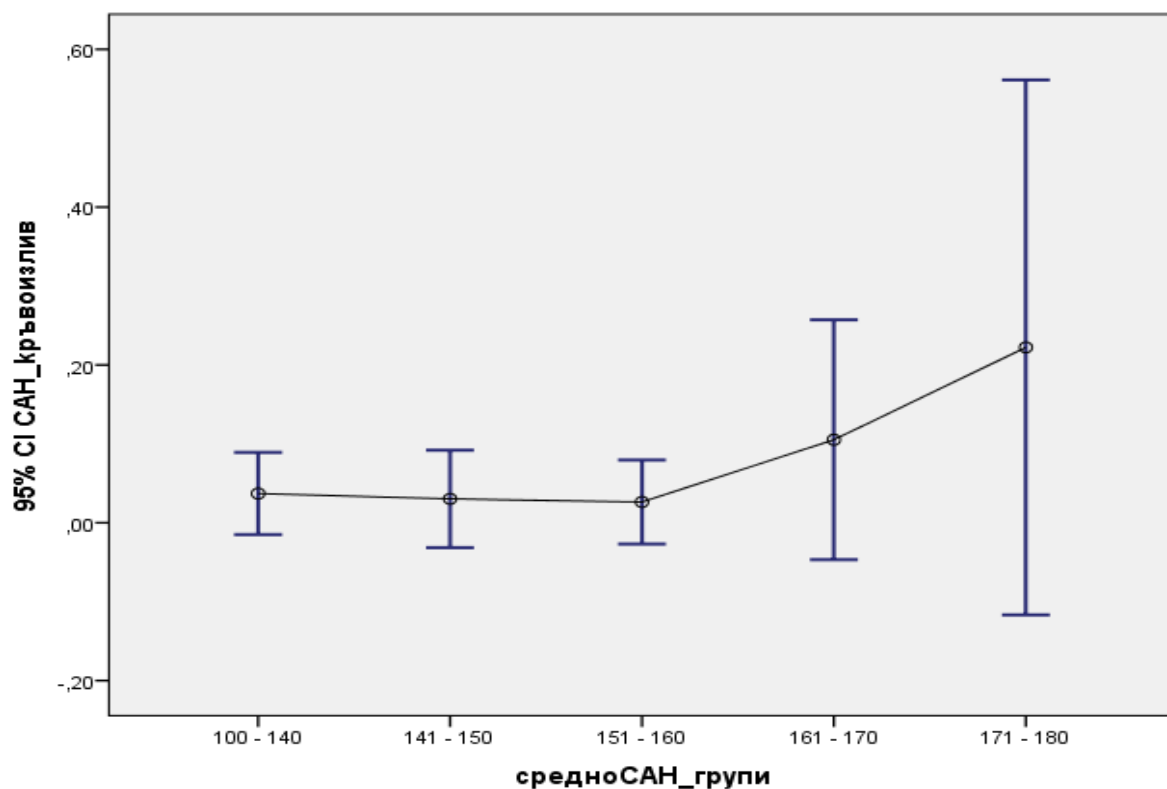
Функционалната независимост е обратно пропорционална на повишените стойности на ДАН. Анализът показва, че високия ДАН се асоциира статистически значимо с липса на функционална независимост на 3-я месец ( $p < 0,001$ ). Най-висок е риска на 2-я час. (**Фиг. 24**)



**Фиг. 24.** Анализ на вероятността за функционална независимост към 3 мес. (mRS 0 – 2) според стойности на ДАН

### 3.1.9. Анализ на риска от ИЦХ според разделянето на САН по рангове.

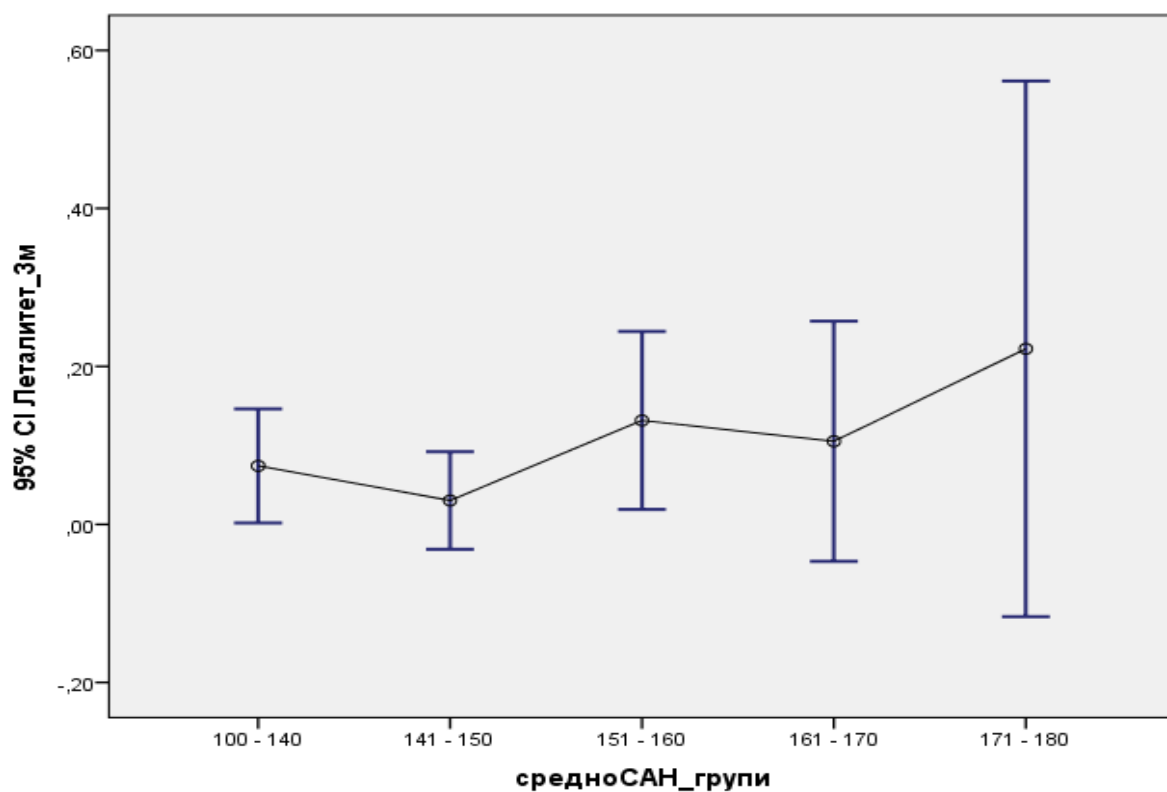
Наблюдава се пропорционална зависимост между повишаване на стойностите на САН и риска от ИЦХ. Повишаването на САН над 160 mmHg увеличава вероятността за възникване на ИЦХ. Широката вариабилност в стойностите на САН в ранга 161-170 mmHg и 171-180 mmHg, е свързана също с такъв риск. (Фиг. 25)



**Фиг. 25.** Риск от ИЦХ според САН, разпределен по рангове

### **3.1.10.** Анализ на риска от леталитет на 3-я месец според разделянето на САН по рангове.

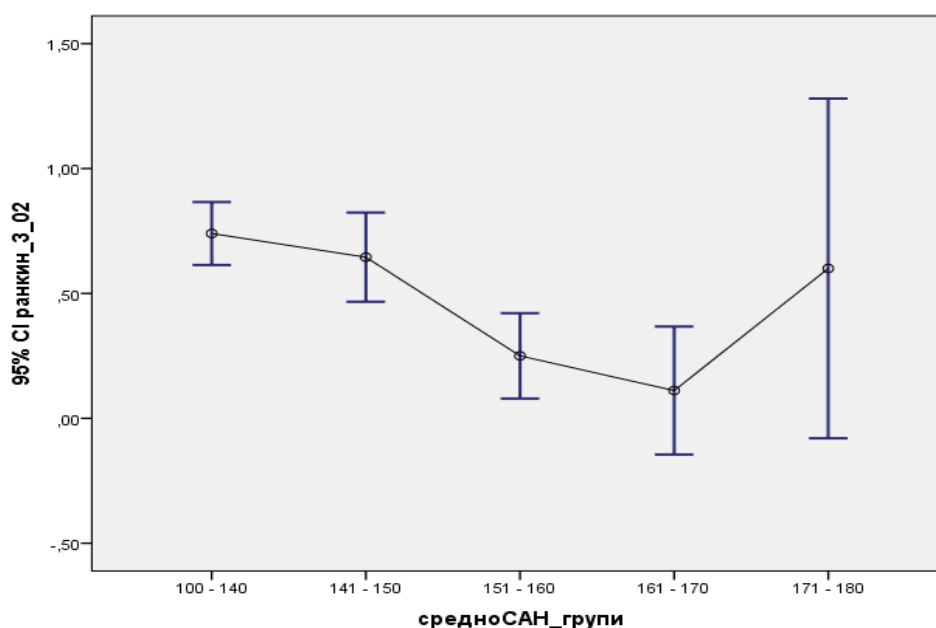
Графичният анализ на стойностите на САН от 100-140 mm Hg и по рангове от 10mm Hg до 180 mm Hg показва U -образна зависимост между тях и леталитетът на 3-я месец. Той е най-нисък при стойности на САН 140-150 mmHg, а най-висок при стойности 171-180, където са и най-големите вариации в стойностите на САН. **(Фиг. 26)**



**Фиг. 26.** Риск от леталитет според стойности на САН по рангове

### 3.1.11. Анализ на вероятността за функционална независимост според стойностите на САН, разделени по рангове.

Графичният анализ, сравнявайки средните стойности на САН и вероятността за благоприятен функционален изход показва, че при повишаване на САН тази вероятност намалява. Вероятността е най-висока при САН в ранга 100-140 mm Hg, а най-ниска в ранга 161-170 mmHg. (Фиг. 27)



**Фиг. 27.** Вероятност за функционална независимост според стойностите на САН по рангове

#### ***4.Захарен диабет и кръвна захар при приемане – клинично значение и влияние върху функционалния изход след ТЛ***

В изследването са включени общо 170 болни, при които е проведена ТЛ. Пациентите без ЗД са 136, средна възраст 68,4 г. ( $\pm 12,1$ ). Със ЗД са 34, средна възраст 70,4 г. ( $\pm 10,2$ ). ЗД е тип 2 при всички включени в проучването пациенти. В тази група по брой леко преобладават жените (58,8%). Честотата на съдовите рискови фактори е сходна или разликата между двете групи пациенти е незначима. Единствено САН при приемане е сигнификантно по-високо сред диабетиците (154,1mmHg) в сравнение с това при пациентите без ЗД (145,5 mmHg) ( $p=0,024$ ). Тежестта на ИМИ, оценена според NIHSS е еднаква в двете групи, както и ОТТ. Демографските и клинични показатели в двете групи са представени на дадени на (Таблица 16).



**Табл. 16.** Клинични характеристики на пациентите с и без ЗД

Показател	Без ЗД (n,%) (n=136)	Със ЗД (n,%) (n=34)	p
Възраст, средна $\pm$ SD	68,4 $\pm$ 12,1	70,4 $\pm$ 10,2	0,393
Пол			
Мъже	73 (53,7 %)	14 (41,2 %)	0,133
Жени	63 (46,3 %)	20 ( 58,8 %)	
ХБ	121 (89,0 %)	32 ( 94,1 %)	0,296
Дислипидемия	31 (22,8 %)	9 (26,5 %)	0,402
ПМ	47 (34,6 %)	12 (35,3 %)	0,543
СН, ИБС	38 (27,9 %)	14 (41,2 %)	0,100
САН mm Hg*	145,5 $\pm$ 19,4	154,1 $\pm$ 20,4	0,024
ДАН mm Hg	82,8 $\pm$ 11,2	85,5 $\pm$ 9,9	0,205
NIHSS	13,8 (6-21)	14,1 (6-21)	0,736
ОТТ	182,1 (65-270)	188,5(45-260)	0,490

Сравнителният анализ на благоприятният функционален изход към 3-я месец след ИМИ показва, че с mRS 0-2 са 40% от пациентите със ЗД и 60,2% без ЗД, като разликата в честотата е статистически достоверна ( $p=0,05$ ). Логистичният регресионен анализ (OR) показва, че при пациентите без ЗД има 1,5 пъти по-голяма вероятност за благоприятен функционален изход (mRS 0-2) към 3-я месец (OR- 1,5, 95 % CI 0,91-2,49). С пълно възстановяване (mRS 0-1) са 35% от пациентите без ЗД и 24% с ЗД ( $p=0,196$ ). Вероятността за този изход е 1,47 пъти по-голяма при пациентите без ЗД (OR 1,47, 95% CI: 0,7-3,09). Смъртността към 3-я месец е сигнификантно по-висока при пациентите със ЗД (20%) спрямо 8,8% без ЗД ( $p<0,05$ ). Анализът показва 2,27 пъти по-голяма вероятност за смърт при пациентите с ЗД (OR=0,44, CI : 0,16-1,18). Честотата на ИЦХ е сходна в двете групи – 5,9% и 6,6% съответно ( $p=0,617$ ). Логистичният регресионен анализ показва малка вероятностна разлика в ИЦХ (1,13 пъти по-голяма, (5% CI:0,25-4,96) сред пациентите без ЗД. Резултатите от клиничния изход са представени на (Таблица 17).

**Табл. 17.** Сравнителен анализ на клиничните резултати към 3 мес. при пациентите с и без ЗД

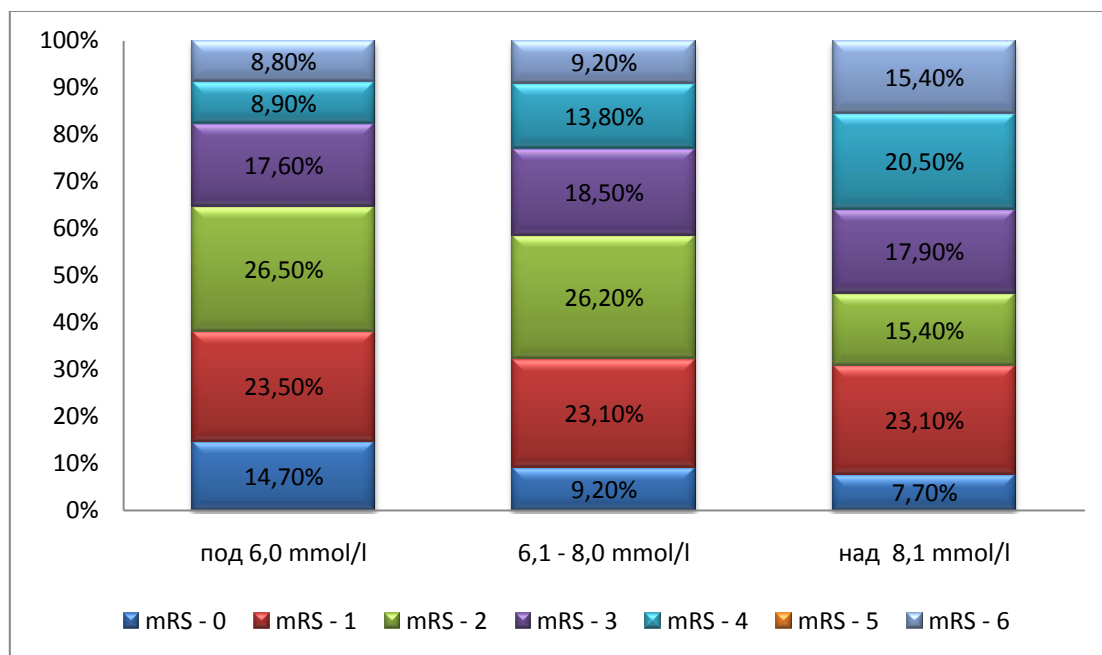
Клиничен резултат	Без ЗД (n,%) (n= 113)	ЗД (n,%) (n= 25)	p	OR (95 % CI)
mRS 0-2*	68(60,2 %)	10/(40,0 %)	0,05	1,5 (0,91-2,49)
mRS 0-1	40(35,4 %)	6 ( 24,0 %)	0,196	1,47 (0,70-3,09)
mRS 6*	10( 8,80%)	5( 20,0 %)	< 0,05	0,44 (0,16-1,18)
ИЦХ	9 (6,6 %)	2 (5,9 %)	0,617	1,13 (0,25-4,96)

Резултатите не показаха статистическа достоверност на зависимостта между клиничния изход на 3-я месец и нивото на кръвна захар при приемане, въпреки по- голямата честота на благоприятния функционален изход (mRs0-2) и пълно възстановяване (mRs0-1) при нормогликемичните пациенти в сравнение с тези с повишен кръвна захар 6,1-8,0 mmol/l и над 8,1 mmol/l. (64,7% - 58,5% - 46,2 % съответно, ( $p>0,05$ ); и (38,2% - 32,3% - 30,8% съответно, ( $p>0,05$ ). Смъртността е статистически не достоверно по-висока при пациенти с инициална кръвна захар  $> 8,1$  mmol/l. (15,4 % с/у 9,2% и 8,8% съответно, ( $p> 0,05$ ).

С различна степен на инвалидност (mRs3-5) са най-много пациенти с повишена кръвна захар над 8,1 mmol/l (38,4%), а най-малко с нормални стойности (26,5%), но разликата е статистически недостоверна. Резултатите са показани на (Таблица 18) и (Фиг. 28).

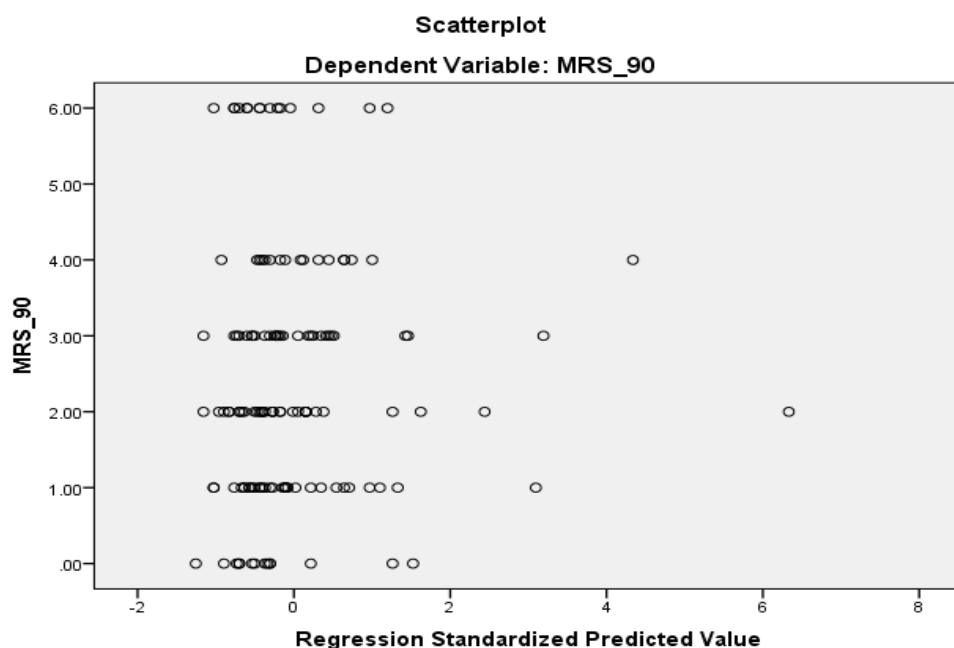
**Табл. 18.** Тримесечен клиничен резултат според стойности на кръвна захар при приемане

Резултат	< 6,0 mmol/l (n = 34)	6,1 – 8,0 mmol/l (n = 65)	> 8,1 mmol/l (n=39)	p
mRs 0-2	22 (64,7 %)	38(58,5 %)	18 (46,2 %)	> 0,05
mRs 0-1	13 ( 38,2 %)	21( 32,3 %)	12( 30,8 %)	> 0,05
mRs 6	3 (8,8 %)	6/(9,2 %)	6 (15,4 % )	> 0,05



**Фиг. 28.** Разпределение на всички клинични изходи според стойности на кръвна захар при приемане

Корелационният анализ между двата фактора (mRs и кръвна захар) показва слаба връзка ( $r=0.024$ ,  $p=0.781$ ). Слабата предиктивност на фактора кръвна захар по отношение на клиничния изход се вижда и на регресионния плот, на който е показана силна дисперсия на стойностите на mRs и не се наблюдава корелационно поле, а липса на такова поради отдалечеността и хаотичността на точките. (Фиг. 29)



**Фиг. 29.** Корелационен анализ между клиничен изход и кръвна захар при приемане

### 5. Ефективност на ТЛ при пациенти с ПМ; сравнителен анализ на клиничните им резултати с тези на пациенти без ПМ

В проучването на ефективността на ТЛ при пациенти с ПМ са включени n=129 пациенти с ИМИ.

1. Първа група (n= 59) с проведена ТЛ.
2. Втора група (n= 70) без проведена ТЛ.

Средната възраст на участниците в проучването е сходна - 72,9 г. в първа група и 74,8 г. във втора група. Разпределението по пол също е сходно - жените са 47,5% и 47,1% съответно. Дислипидемията е статистически значимо по-честа във втора група (42,9% спрямо 20,3%, ( $p < 0,005$ )).

Сборът по NIHSS при приемане е почти еднакъв в двете групи -14, 8 т. в първа група и 15,2 т. във втора група. В стойностите на ДАН има сигнификантна разлика между двете групи – в първа група 82,6 mm Hg ( $p=0,006$ ) и 89,1mm Hg във втора група ( $p =0,006$ ). Не се установяват и значими разлики в стойностите на инициалната кръвна захар, както и в честотата на хеморагичната трансформация и СИЦХ. Резултатите са представени на (Таблица 19).

**Табл. 19.** Клинични характеристика на пациентите с ПМ

Показатели	ТЛ (n,%) (n= 59)	Без ТЛ (n,%) (n=70)	p	OR (95 % CI)
<b>Пол</b>				
Мъже	31/52,5 %	37/ 52,9 %	0,556	0,994 (0,716 – 1,38) 1,007 (0,698 – 1,421)
Жени	28/ 47,5 %	33/ 47,1 %		
Възраст (средна $\pm$ SD)	72,9 $\pm$ 8,3	74,8 $\pm$ 8,7	0,205	-
ХБ	59/ 100 %	70/ 100 %	-	-
ЗД	12/ 20,3 %	22/ 31,4 %	0,110	0,647 (0,351 – 1,194)
Дислипидемия*	12/ 20,3 %	30/ 42,9 %	0,005	0,475(0,268 – 0,842)
СН, ИБС	33/ 55,9 %	47/ 67,1 %	0,130	0,833(0,630 – 1,102)
NIHSS приемане	14,8 (8-21)	15,2 (2 – 37)	0,790	-
NIHSS изписване	8,7 (1-17)	8 (0-27)	0,559	-
САН(средна $\pm$ SD)	147,8 $\pm$ 19,4	154,8 $\pm$ 26,8	0,102	-

ДАН*(средна±SD)	82,6 ± 11,8	89,1 ± 14,2	0,006	-
Глюкоза	8,01 ± 2,6	8,43 ± 4,09	0,496	-
СИЦХ и хем. трансформация	4/ 6,80 %	10/ 14,7 %	0,127	0,461 (0,153 – 1,393)

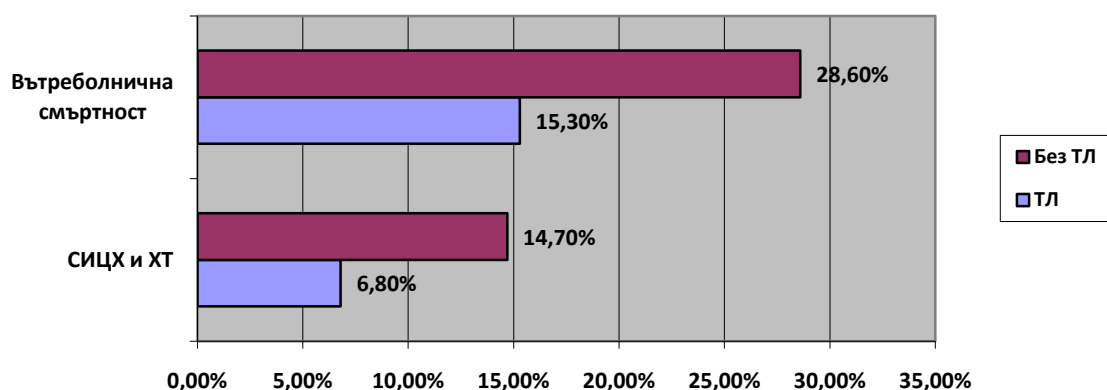
Анализът на тримесечните функционални клинични изходи в двете групи показва следните резултати. Вътреболничната смъртност е сигнификантно по-висока във втора група (15,3% и 28,6%, (p=0,05). Вероятността за летален изход при пациентите във втора група е 1,87 пъти по-висока (OR=1/ 0,534).

Без инвалидност (mRs 0-1) са 15,6% от пациентите в първа група и 8% във втора група (p=0,204). Въпреки, че разликата в резултатите не показва статистическа разлика, анализът на вероятностите сочи 1,9 пъти по-висок шанс за изход без инвалидност след извършена ТЛ (OR=1,944 95% CI 0,609-6,206). Честотата на благоприятния функционален изход (mRs 0-2) също е по-висока в групата с ТЛ спрямо група без ТЛ (53,3% и 40%), но разликата е статистически недостоверна (p=0,137), като вероятността 1,3 пъти по-голяма сред пациентите с ТЛ. Същевременно при пациенти без ТЛ вероятността за смърт, СИЦХ и ХТ е по-висока с 1,2 (OR=1/0,833) пъти и 2,16 пъти (OR=1/0,461).

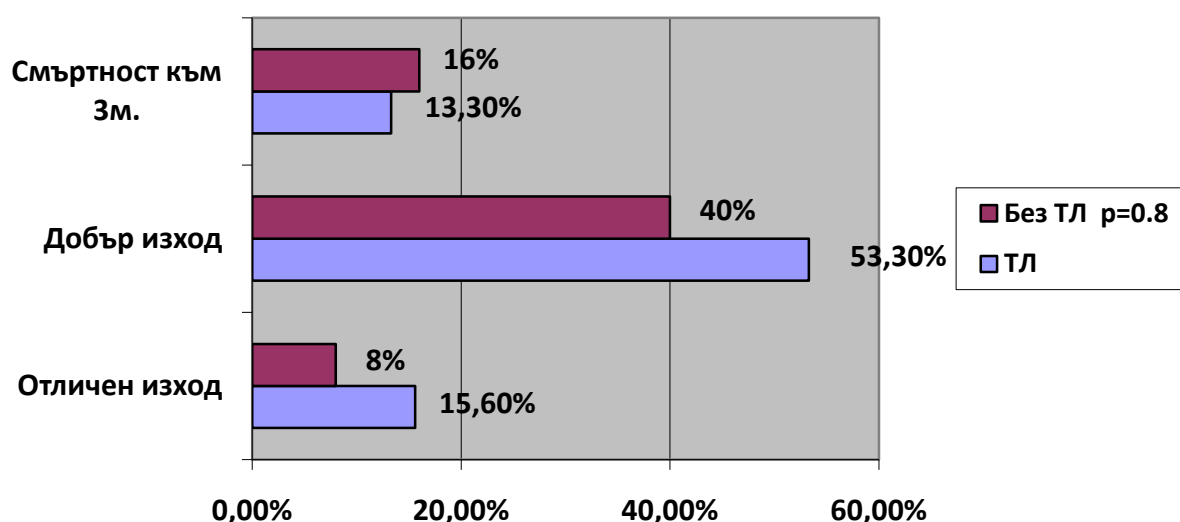
Не се установява и значима разлика в смъртността към 3-я месец между двете групи (13,3% и 16,0%, (p=0,471), както и в честотата на хеморагичната трансформация (ХТ) и СИЦХ (6,8% спрямо 14,7% (p=0,127). Анализът на вероятностите показва, че при пациенти без ТЛ вероятността за смърт, СИЦХ и ХТ е по-висока с 1,2 (OR=1/0,833) пъти и 2,16 пъти съответно (OR=1/0,461). Резултатите са показани на (Таблица 20), (Фиг. 30) и (Фиг. 31).

**Табл. 20.** Клиничен и функ. изход при пациенти с ПМ и ТЛ и без ТЛ

Показатели	ТЛ( n,%) (n= 59)	БезТЛ(n,%) (n=70)	p	OR (95 % CI)
СИЦХ и ХТ	4 (6,80%)	10 (14,7 %)	0,127	0,461 (0,153 – 1,393)
Вътреболнична смъртност*	9(15,3%)	20(28,6 %)	0,05	0,534 (0,263 – 1,082)
mRs 0-1	7 (15,6 %)	4 (8,0 %)	0,204	1,944 (0,609 – 6,206)
mRs 0-2	24(53,3%)	20( 40,0 %)	0,137	1,333 (0,862 – 2,062)
mRs 6	6 (13,3%)	8(16,0 %)	0,471	0,833 (0,313 – 2,218)



**Фиг. 30.** Вътреболнична смъртност, ХТ и СИЦХ при пациенти с ПМ и ТЛ и без ТЛ



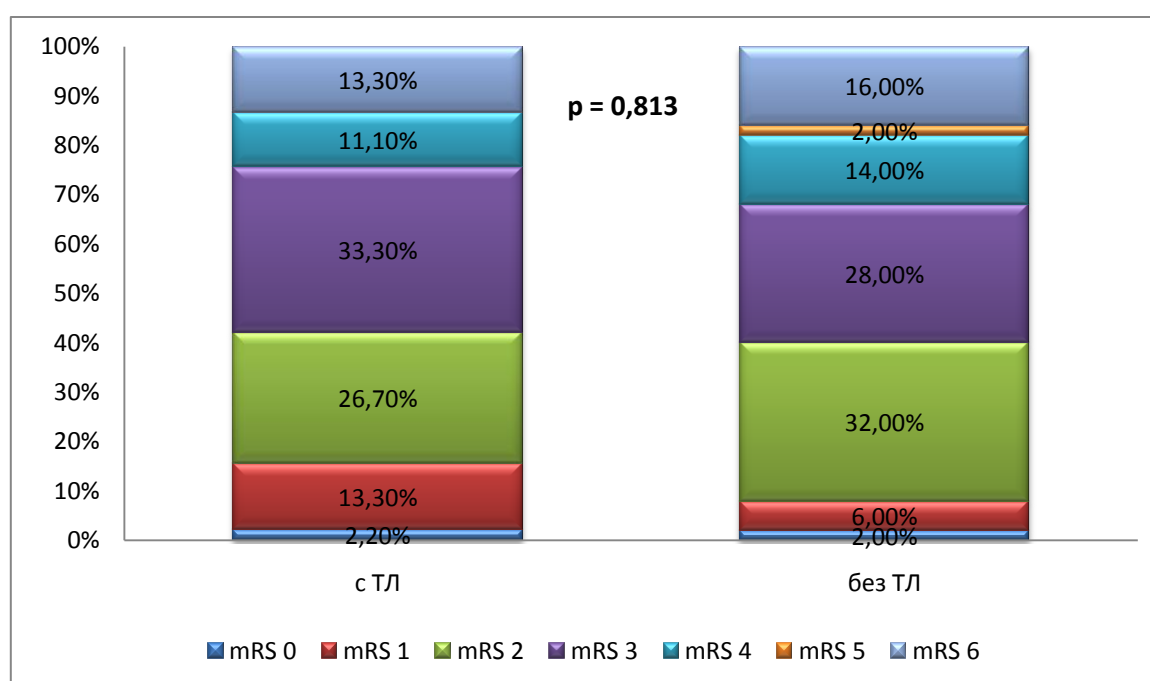
**Фиг. 31.** Тримесечни функционални изходи при пациенти с ПМ и ТЛ и без ТЛ

В съответствие с поставените задачи, в настоящия анализ е тестван регресионен модел с цел определяне на влиянието на факторите възраст, NIHSS, глюкоза и тромболиза, като предиктори на клиничния изход. Резултатите са обобщени на (**Таблица 21**).

Регресионият анализ установи, че за постигането на отличен и добър изход предиктори са ниската възраст, ниските стойности на NIHSS при приемане, провеждането на ТЛ и ниските нива на глюкоза ( $p < 0,001$ ). Докато ниската възраст и ниските нива на глюкоза имат отрицателно влияние върху смъртността, т.е. при тяхното наличие настъпването на смърт е по-малко вероятно.

**Табл. 21.** Мултирегресионен анализ на факторите оказващи влияние върху клиничния изход към 3-я месец

Предиктор	mRs 0-1		mRs 0-2		mRs 6	
	Коеф.	p	Коеф.	p	Коеф.	p
Възраст	0,802(0,24-1,36)	0,006	1,726 (0,86 – 2,59)	<0,001	-0,694 (1,313-0,076)	0,028
NIHSS приемане	0,350(0,19 –0,51)	<0,001	0,911 (0,67 – 1,15)	<0,001	-0,034(0,212-0,143)	0,701
Тромболиза	0,231(0,02– 0,44)	0,032	0,667 (0,34 – 0,99)	<0,001	0,107 (0,13 – 0,34)	0,369
Глюкоза	0,189(0,02 – 0,36)	0,028	0,512 (0,25 – 0,77)	<0,001	-0,294 (0,11 – 0,48)	0,002

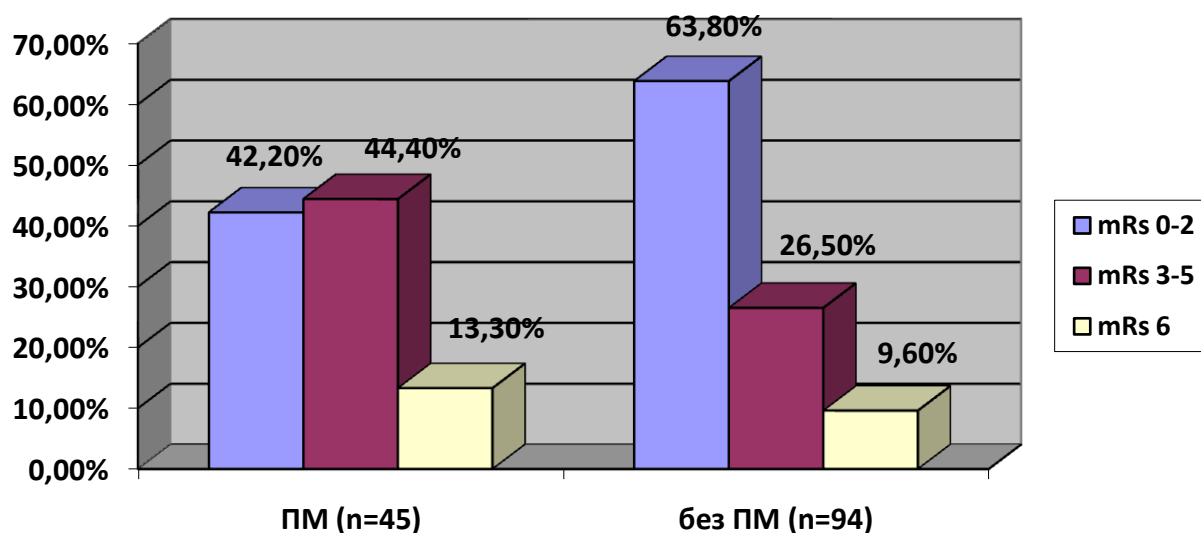


**Фиг. 32.** Тримесечен функционален изход

Сравнени са и клиничните резултати на третия месец след ТЛ между n=45 пациенти с ПМ и 94 без ПМ. Анализът показва сигнификантни различия в честотата на благоприятния функционален изход (42,2% спрямо 63,8 %, (p= 0,05). С различна степен на инвалидност са повече пациенти с ПМ (44,4%), отколкото без ПМ (26,5%), но разликата не е статистически достоверна (p=0,119). Не се установяват и значими разлики в смъртността на 3 –я месец. (Таблица 22) и (Фиг. 32, 33)

**Табл. 22.** Тримесечен функционален изход при пациенти с ПМ и без ПМ

показател	Пациенти с ПМ( n=45 (n,%))	Пациенти без ПМ( n = 94)(n, %)	t-test	p
mRs 0-2	19 (42,2% )	60 ( 63,8 %)	2.36	0,05
mRs 3-5	20 (44,4 %)	25 ( 26,5 % )	1.59	0,119
mRs 6	6 ( 13,3 %)	9 ( 9,6% )	0,87	0,956



**Фиг. 33.** Тримесечен функционален изход при пациенти с ПМ и без ПМ

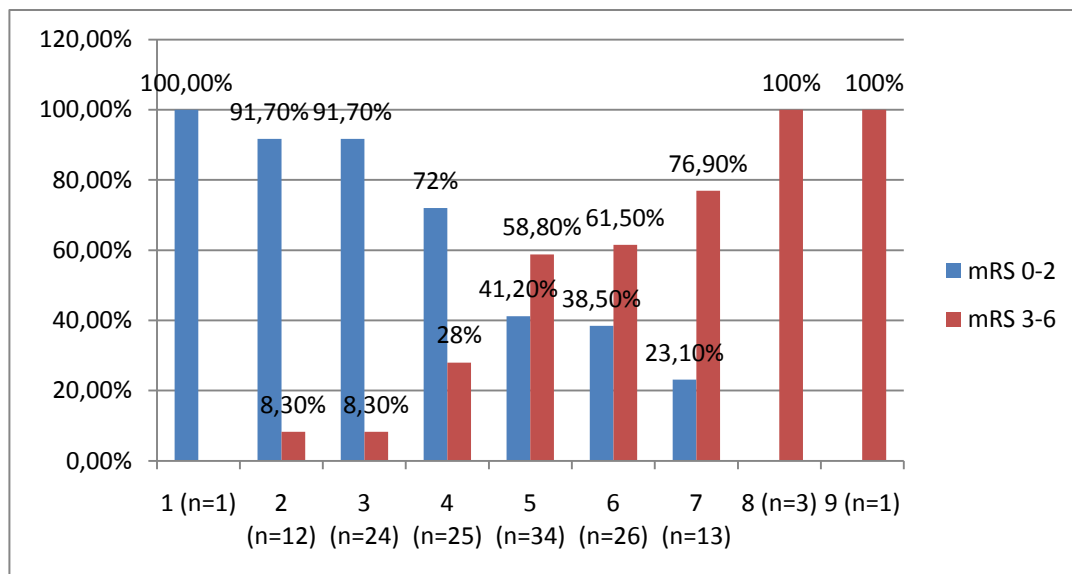
#### **6. Клинична и прогнозна стойност на скалата DRAGON при пациенти с ТЛ**

В проучването са включени всички пациенти с ТЛ, достигнали до 3-я месец. Пропорцията на болните с добър клиничен изход (mRs 0-2) е съответно 100%, 91,7%, 91,7%, 72 %, 41,2%, 38,5%, 23,1%, 0%,0% за 1,2,3,4,5,6,7,8,9 т. DRAGON.

Пропорцията на пациентите с лош изход (mRs 5-6) е съответно 0%, 8,3%, 8,3%, 28%, 58,8%, 61,5%, 76,9% , 100%, 100 % за 1,2,3,4,5,6,7 8, 9 т. DRAGON .

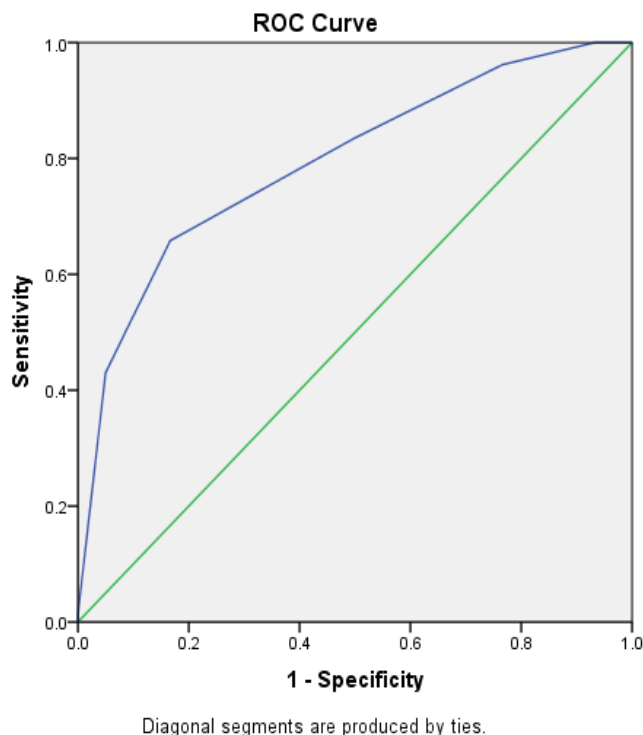
Разпределението на прогнозата на клиничния изход спрямо всяка точка DRAGON е показана на (Фиг. 34).





**Фиг. 34.** DRAGON score и mRS 0-2 и 5 – 6

Използван бе “ROC” графичен анализ за определяне на точността на прогнозата на неблагоприятния изход на третия месец след ИМИ според DRAGON. Резултатът е: DRAGON 0.793(CI = 0.71 -0.86,  $p \leq 0.05$ ). Оценката с AUC-ROC показва, че с DRAGON в 79% от случаите може да се предвиди клиничния изход след ТЛ при пациенти с ИМИ. (Фиг. 35)



**Фиг. 35.** Прогноза на клиничния изход спрямо броя точки DRAGON  
AUC-ROC (95 % CI) 0.793 (0.71 -0.86)  $p \leq 0.05$

## VI. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

### 1. Ефективност и безопасност на провеждане на ТЛ при пациенти над 80 г. възраст с ИМИ.

В настоящето проучване жените са сигнификантно повече в групата пациенти над 80 г. възраст. Подобни наблюдения има в проучванията на редица автори (Mouradian et al., 2005, Chen et al., 2005, García-Caldentey et al., 2012). Пациентите над 80 г. възраст са със значимо по-висок коморбидитет, отколкото по-младите. Той представлява прогностичен фактор за неблагоприятен клиничен изход (Demchuk et al., 2001).

В CASES честотата на ПМ, ХБ, ИБС, СН при по-възрастните също е по-голяма, отколкото при пациенти под 80 г., при които с по-голяма честота са тютюнопушенето и хиперлипидемията (Sylaja et al., 2006).

В настоящото проучване, тежестта на ИМИ, оценена чрез NIHSS, е по-висока при пациентите над 80 г. отколкото при тези под 80 г. възраст. NIHSS при изписване е по-ниска и в двете групи, но разликата е статистически достоверна само за пациентите под 80 г. Неврологичният дефицит при изписване е по-тежък при по-възрастните. В CASES тежестта на ИМИ, оценена чрез NIHSS, представлява най-важния прогностичен фактор за клиничния изход след ТЛ, като е по-подчертана в групата на възрастните в сравнение с по-младата група (Sylaja et al., 2006).

Дискутирайки въпроса за безопасността на приложението на алтеплаза при възрастни пациенти, понастоящем е все още неясно дали при тях то е свързано с повишен риск от интракраниални хеморагични усложнения. Най-важният извод от настоящето проучване на безопасността на приложението на ТЛ при пациенти над 80 г. е, че няма значима разлика в честотата на интрацеребралните хематоми при пациенти под и над 80 год. възраст. Нашите резултати подкрепят направените в редица предходни проучвания, които показват несигнификантна разлика в честотата на ИЦХ при пациенти над и под 80 г. възраст (Tanne et al., 2000, Engelter et al., 2005, Sylaja et al., 2006, Pundik et al., 2008, Matsuo et al., 2014).

Според други изследователи обаче, интравенозното приложение на алтеплаза е свързано с повишен риск от ИЦХ (Alshekhlee et al., 2010). В post-hoc анализ на ECASS възрастта е независим предиктор на ИЦХ (Larrue et al., 1997). Напредналата възраст корелира с повишен риск от поява на СИЦХ (Zerna et al., 2015).

Честотата на ИЦХ след ТЛ нараства с напредване на възрастта от 4,9% при пациенти на възраст <55 г. до 10,3% >75 г. Няколко фактора допринасят при възрастни пациенти за повишаване на риска от хеморагична трансформация на мозъчния инфаркт: церебралната амиолоидна ангиопатия, по-крехката васкулатура при тях, както и влошената скорост на r-tPa клирънс (Heushmann et al., 2004).

Напредналата възраст при пациенти с ИМИ се свързва с повишена смъртност и без извършване на ТЛ. Те са с по-дълъг стационарен престой, по-често се нуждаят от специализирани грижи в дома. Причините за това са комплексни. Предходна инвалидност, липса на социална подкрепа, ниво на полаганите грижи, както и индивидуалните предпочитания могат да играят допълнителна роля (Tanne et al., 2000).

Вътреболничната смъртност в настоящето проучване е по-висока при пациентите над 80 г. възраст в сравнение с по-младата възрастова група, но разликата не е статистически достоверна. Tanne D. (2000) докладва за 2,5 пъти по-висока вътреболнична смъртност при възрастни пациенти след ТЛ, в сравнение с по-младите (Tanne D, 2000).

Резултатите от скорошно проучване също сочат по-висока вътреболнична смъртност при пациенти над 80 г. отколкото при по-младите (Matsuo et al., 2014).

A. Alshekhlee и съавт. (2010) съобщават за нарастване на вероятността за вътреболнична смъртност до 1,38 пъти при пациентите над 80 г. в сравнение с по-младите възрастови групи (Alshekhlee et al., 2010).

В настоящето проучване смъртността и инвалидизацията към 3-я месец след ИМИ са със значимо по-голяма честота при пациентите над 80 г., докато функционалното възстановяване при тях е сигнификантно по-рядко в сравнение с пациентите под 80 г. Нашите резултати са сходни с резултатите в редица други изследвания. Систематичен анализ на клиничния изход на включени в четири проучвания пациенти на възраст под и над 80 г. с ИМИ и ТЛ показва, че при тези над 80 г. има 3,9 пъти по-голяма вероятност за смърт в рамките на 3 месеца след ИМИ, отколкото по-младите (Engelter et al., 2006).

В CASES смъртността на 3-я месец е 35,5% при пациенти над 80 г. и 18,3% в по-младата група; благоприятният функционален изход (mRs 0-2) е значимо по-чест при тези <80 г. (Sylaja et al., 2006). По-висока смъртност при изписване и към 90 -я ден при възрастните пациенти с ИМИ се установява с различна честота във всички проучвания на приложението на ТЛ при тях (20-33%), а неблагоприятен функционален изход в 26-30%. Не само фактора възраст, а комплексното взаимодействие на тежестта на инсульта, съпътстващия коморбидитет, както и предходна инвалидност, допринасят за общия неблагоприятен клиничен изход след ИМИ при възрастни пациенти (Sylaja et al., 2006).

Заклученията от анализа на резултатите на възрастните пациенти, включени в регистъра FUKUOKA са, че след корекция на другите фактори, приложението на алтеплаза сигнификантно води до по-добър функционален изход при тях. Отчетена е редукция на вътреболничната смъртност и на лошия клиничен изход в 59% и 13% респективно (Matsuo et al., 2014).

Наблюдения на други изследователи обаче демонстрират незначими разлики в честотата на благоприятния клиничен изход след ТЛ при пациенти под и над 80 г. възраст, което подсказва сходна ефективност в двете възрастови групи. Също така, сравнявайки клиничния изход в зависимост от приложението и, ТЛ е сигнификантно супериорна по отношение на честотата на благоприятен клиничен изход на 24-я час, 3-ти и 6-ти месец (Chen, 2015).

## **2. Значение на хемисферната локализация на ИМИ при двата пола за клиничния изход след ТЛ.**

В настоящето проучване броят на пациентите с хемисферен ИМИ и проведена ТЛ е  $n=83$  в ЛХ и  $n=81$  в ДХ и не се установява зависимост между локализацията на ИМИ и честотата на хоспитализация. Сходни са данните на Blondin и съавт. (2010), в чието изследване няма разлика в представянето на пациенти с ИМИ в ДХ в спешно отделение, както и разлика в честотата на приложена ТЛ (Blondin et al., 2010). Резултатите от обширно проучване, проведено в Германия, обаче сочат значима разлика в честотата на хоспитализираните пациенти с ИМИ в ЛХ и ДХ - 56 % в ЛХ и 44% в ДХ. Според изследователите възрастта, тежестта на ИМИ и времето от начало на симптомите до хоспитализацията сигнификантно се асоциират с ЛХ, а симптомите на дяснохемисферна увреда често остават неразпознати в ранните часове след ИМИ (Foerch et al., 2005).

Според други изследователи пациентите с ИМИ в ДХ имат по-дълъг стационарен престой, а също така и до 45% по-малка вероятност за приложение на ТЛ, в сравнение с ИМИ в ЛХ. Предклиничното забавяне и липсата на стандартизирана скала за оценка на неглект синдрома може да ограничи достъпа на пациенти с ИМИ в ДХ до ТЛ (Di Legge et al., 2005). В настоящето проучване се установява значима разлика в ОТТ между ИМИ в ДХ и ЛХ, като то е по-дълго при локализация на ИМИ в ДХ. В проучването VISTA не се установява достоверна разлика в ОТТ между двете хемисфери (Fink et al., 2008).

Що се касае до клиничните изходи след ТЛ и зависимостта им от хемисферната локализация на ИМИ, резултатите от клиничните проучвания са противоречиви и незавършени. Сравнителният анализ на клиничния изход към 3 мес. в нашето изследване според локализацията на ИМИ в ЛХ и ДХ не показаха сигнификантна разлика в клиничния изход, според mRs0-2 и mRs 3-5. Смъртността към 3-я месец (mRs 6) е сигнификантно по-висока при локализация на ИМИ в ЛХ. В групата на мъжете и жените също не беше намерена статистически значима разлика в клиничните изходи според mRs0-2 и mRs 3-5, макар че при локализация на ИМИ в ЛХ жените с mRs0-2 са 35,5%, а в ДХ - 51,5%, но разликата не е достоверна. Установява се сигнификантно по-чест летален изход към 3-я месец (mRs 6) и при двата пола при ЛХ локализация на ИМИ в сравнение с ИМИ в ДХ. Сигнификантна разлика между двата пола беше намерена

според засегнатата хемисфера, като смъртността при жените със засегната ЛХ е сигнификантно по-висока спрямо мъжете с ЛХ, и те имат по-нисък относителен дял на благоприятните изходи. В проучването VISTA не се открива значима разлика в клиничните изходи на пациентите, включени в него (Fink et al., 2008). Според друго изследване инсултите в ЛХ са по-чести, по-тежки и честотата на неблагоприятните клинични изходи, вкл. смъртността към 3-я месец, е по-висока, главно поради високата честота на атеротромботични инфаркти в територия на ЛСМА. Ако тя се изключи от анализа и резултатите се коригират, не се установяват разлики по отношение на честотата, тежестта и клиничния изход в зависимост от засегнатата хемисфера (Hedna et al., 2013).

Значението на тежестта на ИМИ, оценена чрез NIHSS при приемане, за клиничния изход след ТЛ остава противоречиво. В нашето проучване NIHSS при приемане е значимо по-висока при локализация на ИМИ в ЛХ в сравнение с ДХ и смъртността е по-висока. Същата закономерност се отчита и в други проучвания (Hedna et al., 2013). Според резултатите обаче от скорошно проучване след ТЛ локализацията на инфаркта в ЛСМА или ДСМА не повлиява смъртността и не може да бъде предиктор за клиничния изход (Dal-Prá Ducci et al., 2015).

В проучване на S. Di Legge и съавт. (2006). NIHSS при приемане е сигнификантно по-висока при ИМИ в ЛХ в сравнение с ДХ. Високият NIHSS и възрастта представляват независими предиктори за лош клиничен изход на 3-я месец. Но след корекция на NIHSS при приемане, при ИМИ в ЛХ съществува 2-пъти по-голяма вероятност за благоприятен клиничен изход на 3-я месец (mRs 0-2) в сравнение с ДХ. Женският пол и левостранна локализация на инфаркта са предиктори на значимо неврологично подобрене на 24-я час след ТЛ (NIHSS 0-1 или намаляване с > 8т. спрямо изходната NIHSS), което е индикатор за АР (Di Legge et al., 2006).

В редица проучвания се обръща внимание на факта, че чрез NIHSS не се оценяват еднакво нарушенията в двете хемисфери и се недооценява дясната кортикална дисфункция, като това може да повлияе върху направените изводи. Например, отчитането на една точка подобрене на речевата функция повлиява и точките, свързани с изпълняване на команди и задаването на въпроси. Обратно, клиничният спектър за оценка на неглект е дефиниран в тесен спектър от въпроси, и дори за най-тежко изразения неглект няма установени правила за съотнасяне към други части от NIHSS - като зрителни полета, спрегнато отклоняване на погледа, ниво на съзнание. В настоящето проучване NIHSS представлява независим предиктор на добрия клиничен изход при локализация на ИМИ в двете хемисфери, като значението и е различно – то е по-голямо при ИМИ в ЛХ в сравнение с ДХ, където значение има и отсъствието на ПМ. Резултатите от VISTA също показват съществуване на

асоциация между NIHSS и клиничния изход и въпреки разликите в NIHSS при приемане между двете хемисфери, вероятността за благоприятен клиничен изход между тях е сходна (Fink et al., 2008).

От друга страна, съществува невроанатомична, структурна разлика между двата пола-например в големината на мозъка, съотношение в обема на сиво/бяло мозъчно вещество, както и морфологична и функционална латерализация (Tranel et al., 2005).

При жените връзката между двете хемисфери е по-силна, докато при мъжете интрахемисферните взаимодействия са по- силно изразени (Ingallhalikar et al., 2014).

Мъжете с ИМИ в ДХ имат 1.54 пъти по-голяма вероятност за благоприятен клиничен изход, отколкото жените. Хемисферната локализация обаче има противоположен ефект върху изхода при двата пола - жените с ДХ локализация на ИМИ имат 0.72 пъти по-малка вероятност за благоприятен клиничен резултат в сравнение с тези с ИМИ в ЛХ. Обратно, при мъжете с десностранен ИМИ съществува 1.35 пъти по-голяма вероятност за постигане на благоприятен изход в сравнение с левостранната локализация на инфаркта. Това е от голямо клинично значение и връзката пол- хемисфера трябва да се взема под внимание, когато се определя клиничния изход след ТЛ (Hametner et al., 2015).

### **3. Корелационни зависимости между стойностите на артериално налягане преди старта на ТЛ и динамиката му в първите 24 часа и дългосрочния клиничен резултат.**

Транзиторно повишаване на АН в острата фаза на ИМИ се наблюдава при 80 % от случаите, дори при предходно нормотензивни пациенти (Britton et al., 1986). Патофизиологичните механизми, които лежат в основата на това повишаване, остават понастоящем неизяснени, а резултатите от клиничните проучвания за влиянието му върху клиничния изход след ИМИ, са противоречиви.

В настоящето проучване сравнението на клиничния изход при пациентите с АХ, които са провеждали антихипертензивна терапия и тези без предходно лечение, показва сигнификантни различия. Според нас те се дължат на това, че не е коригирано влиянието на други фактори, имащи потенциално значение за изхода. В групата на пациентите, които са провеждали терапия към началото на ИМИ, възрастта е сигнификантно по-висока, честотата на други съдови рискови фактори – ПМ, ИБС също е по-голяма. Макар и не значимо, в тази група NIHSS при приемане също е по- висок. Извършеното в настоящата работа сравнение може да послужи за основа на бъдещо изследване на конкретното значение на предходно провеждано антихипертензивно лечение за клиничния изход. Данните от литературата сочат, че пациенти, които приемат антихипертензивна терапия, не толерират добре първоначални ниски стойности на АН (Ntaios

et al., 2011). Изказани са предположения, че феноменът U-образна зависимост между АН и клиничния изход се дължи на употребата на антихипертензивни медикаменти (J.Castillo et al., 2004). Други проучвания обаче сочат, че медикаментозният контрол на повишеното АН или продължаване на приема на антихипертензивната терапия не предизвиква увеличаване на броя на нежелани реакции при пациенти с остър ИМИ (Potter et al., 2009, Robinson et al., 2010).

В проучването SCASST понижението на АН с кандесартан не носи полза, а по-скоро вреда за клиничния изход след ИМИ (Sandset et al., 2011).

По данни на регистъра FUKUOKA, 53% от включените в него пациенти са провеждали антихипертензивно лечение преди ИМИ. Въпреки това, то е било преустановено, за да се избегне прекомерното понижаване на АН, освен в случаите на екстремно повишение. В тези случаи то се асоциира с неблагоприятен клиничен изход, независимо от антихипертензивното лечение. Поради факта, че причинно-следствената връзка между повишеното АН в началото на ИМИ и клиничните резултати след него все още е неизяснена, необходими са по-нататъшни проучвания на поведението при повишено АН в острата фаза на ИМИ (Ishitsuka et al., 2014).

Резултатите от настоящото проучване показват строга взаимовръзка между средните стойности на АН преди старта на ТЛ и в първите 24 часа след нея и основните клинични и функционални изходи на пациентите. Тази асоциация е комплексна. Повишените стойности както на САН, така и на ДАН, водят до сигнификантно повишен риск от СИЦХ. Пациентите със СИЦХ имат значимо по-високи стойности на САН и ДАН при приемане в сравнение с тези без СИЦХ. Тези стойности не спадат в течение на 24 часа след ТЛ. Нашите резултати са сходни с литературни данни за статистически достоверна връзка между високото АН при приемане, високото максимално, СрАН и променливото САН и повишен риск от СИЦХ през първите 7 дни от ИМИ (Yong et al., 2008).

Заклученията на други автори също подкрепят хипотезата, че САН в първите 24 часа след ТЛ е значимо по-високо в случаите на СИЦХ. (Ahmed et al., 2008). Високото САН при приемане е независим прогностичен фактор за поява на СИЦХ (Wahlgren et al., 2008). Резултатите от други клинични изследвания обаче демонстрират несигнификантна връзка между повишеното САН и риска от възникването на СИЦХ. Когато САН се разпредели по категории, се установява, че с повишаването му над стойности около 150-160 mmHg нараства и рискът от СИЦХ (Kellert et al., 2012).

В настоящето проучване, промените на средните стойности на САН в първите 24 часа след ТЛ като постоянна величина са несигнификантно свързани с леталитета на 3-я месец, докато повишеното ДАН значимо повишава риска от смъртен изход.

Категоризирането на стойностите на САН показва, че при стойности около 140-150 mmHg, рискът от смъртен изход е най-малък. Установява се т.нар. U-образна зависимост между тези два фактора (Leonardi-Bee et al., 2002). Такава зависимост се посочва и в други проучвания, като най-благоприятен клиничен изход, ниска смъртност и висока функционална независимост има при стойности на АН около 141-150 mmHg (Ahmed et al., 2009).

Анализът на настоящите резултати показва, че вероятността за постигане на функционална независимост е обратно пропорционална на повишените стойности на САН и ДАН, като тези стойности корелират сигнификантно с ниска честота на функционална независимост ( $p < 0,001$ ).

Като категории, графичният анализ също демонстрира, че високото САН намалява вероятността за такъв изход.

Нашите резултати подкрепят тези от предходни изследвания, като показват, че функционалната независимост на 3-я месец е статистически достоверно по-честа в случаите, при които се отчита умерен спад на стойностите както на САН, така и на ДАН в първото денонощие след ТЛ. В ECASS, по-малката вариабилност на ДАН, отчетена при серийни последователни измервания, но не и на САН, е независим предиктор на благоприятен клиничен изход. В това проучване обаче, високите изходни стойности на ДАН и САН корелират с благоприятен изход на 90-я ден (Yong et al., 2005).

Високото АН се свързва с неврологично влошаване, липса на клинично възстановяване и лош функционален изход на 3-я месец (Ishitsuka et al., 2014). Подобни заключения са направени и в друго изследване, според което повишеното САН е един от предикторите на неблагоприятен функционален изход на 3-я месец (Kellert et al., 2012).

#### **4. Дългосрочен функционален изход след интравенозна тромболиза при пациенти с и без захарен диабет, корелационни зависимости с ниво на инициалната кръвна захар**

Резултатите от настоящето клинично проучване доказват статистически достоверно по-ниска честота на благоприятен клиничен изход (mRs 0-2) и по-висока смъртност към 3-я месец след ИМИ при пациентите със ЗД, в сравнение с резултатите на тези без ЗД. Те са сходни с резултатите от редица некоригирани проучвания (Uyttenboogaart, 2007, Ahmed et al., 2010, Galimanis, 2012, Desilles et al., 2013).

При нашите пациенти не се доказва статистически значима корелация на ЗД с ИЦХ. В редица други проучвания наличието на ЗД се асоциира сигнификантно с повишен риск от СИЦХ. (Demchuk et al., 1999).

Точния праг, от който ХГ предизвиква повишаване на риска от СИЦХ, не е установен. Стойности на кръвна захар над 160 mg/dl корелират с повишен риск от неблагоприятен клиничен изход. Едно от



възможните обяснения за негативния ефект на ХГ е причинения от ЗД коморбидитет. Неблагоприятната прогноза на ИМИ при съпътстващ ЗД зависи от редица фактори, част от които са диабетната невропатия, образуването и натрупването на лактат, анаеробния метаболизъм в условията на ХГ (Ribo et al., 2005).

Предиктивната роля на ЗД за клиничния изход след ТЛ остава понастоящем неизяснена. След ТЛ инсулиновата резистентност корелира с неблагоприятен дългосрочен клиничен изход (Calleja et al., 2011). Анализ на резултатите от SITS-ISTR посочва по-висок риск от смърт или неблагоприятен функционален изход на 3-я месец след ИМИ при пациентите със ЗД, докато честотата на СИЦХ е сходна при тези с и без ЗД (Ahmed et al., 2010).

Sh. Masrur и съавт. (2015) доказват асоциация между острата или хронична ХГ и висок риск от смърт и неблагоприятен клиничен изход. Тя остава вярна независимо от предходно доказан ЗД. Зависимостта е нелинейна, с плато около 200 mg/dl и HbA1C - 8% (Masrur et al., 2015).

В настоящето клинично проучване инициалната ХГ не корелира значимо с влошен клиничен изход или смърт към 3-я месец. Въпреки по-голямата честота на инвалидност при пациентите с кръвна захар при приемане над 8,1mmol/l, в сравнение с нормогликемичните, разликата не е статистически достоверна. Сходни са наблюденията в проучване на M.Yong и M. Kaste (2008), според които има известно преекспониране на значението на ХГ при приемане за клиничния изход. (Yong, Kaste, 2008).

Независими предиктори на клиничния изход са ХГ след ТЛ, максималната ХГ и средната ХГ, а ХГ при приемане не е индикатор за лош клиничен изход (Deok-Sang et al., 2014).

Според други изследователи, инициалната ХГ корелира в повишен риск от неблагоприятен клиничен изход (Ahmed et al., 2010). Това се дължи до известна степен на намалението на ефективността на алтеплаза в условията на ХГ. Извършен post-hoc анализ на резултатите от NINDS сочи, че кръвната захар при приемане корелира с лош функционален изход и поява на СИЦХ. Зависимостта е линейна, като рискът нараства 1,75 пъти за всеки 100 mg/dl повишение, независимо от тежестта на ИМИ и анамнеза за ЗД (Bruno et al., 2002). Метаанализ на резултатите от 21 проучвания (n= 22042) деминстрира, че при пациенти с благоприятен функционален изход след ТЛ кръвната захар при приемане е сигнификантно по-ниска, отколкото при тези без такъв изход (Desilles et al., 2013). Други изследователи също установяват статистически достоверна връзка между ХГ при приемане и СИЦХ (Menon et al., 2012, Saposnik et al., 2012).

Post-hoc анализ на динамиката на стойностите на кръвната захар при n=748 пациенти от ECASS II през първите 24 часа след ТЛ показват, че при тези, които не са диабетици, персистиращата ХГ (при приемане и на

24 час) корелира обратно пропорционално с неврологично подобрене, благоприятен функционален изход на 30-я и 90-я ден, и право пропорционално с повишен риск от смърт в рамките на 90 дни, СИЦХ и лош функционален изход. Интересното е, че изолираната ХГ при приемане не се асоциира с лош функционален изход. При пациентите със ЗД, динамичното проследяване на патерна на кръвна захар не доказва връзка с клиничния изход (Mei, Kaste, 2008).

А. Рорре и съавт, (2009) намират сигнификантна корелация между ХГ при приемане и СИЦХ, леталитет и лош функционален изход на 3-я месец. Те дискутират дали ХГ при приемане има директно увреждащо влияние върху исхемичната мозъчна тъкан, или е епифеномен на тежестта на самия ИМИ. След корекция на тежестта му, дозо-зависимата корелация между ХГ при приемане и неблагоприятния клиничен отговор остава все още предполагаема (Rorpe, et al., 2009). Точните механизми, чрез които ХГ повлиява неблагоприятно клиничния изход след ИМИ са различни и не добре изучени. ХГ по време на церебрална исхемия по някакъв начин води до по-голямо увреждане в сравнение с нормогликемия. Това може да се дължи на нарушаване на кръвно-мозъчната бариера и повишен риск от хеморагична трансформация (Ennis et al., 2007), или повишена продукция на млечна киселина и увеличаване на размера на инфаркта (Suh et al., 2008). Увеличеното производство на свободни радикали, митохондриално увреждане, клетъчен едем, инфлукс на екстрацелуларен  $\text{Ca}^{2+}$ , също са патологични увреждащи процеси в условията на ХГ (Dietrich et al., 1993). В острата фаза на ИМИ ХГ при приемане представлява стресова реакция, при която в резултат на ангажиране на хипоталамо-питуитарно-надбъбречната система се отделят кортизол и катехоламини, и ХГ е отговор на тежестта на самия ИМИ. Тя е проява на увреда или дразнене на церебрални структури, участващи в регулацията на нивата на кръвната захар, като това предположение се подкрепя от асоциацията между ИМИ и ХГ в случаите, когато е ангажирана инсуларната област (Allport et al., 2004).

Според Deok-Sang и съавт., (2014) тежестта на ИМИ оказва влияние върху стойностите на кръвната захар и промените и след ТЛ не могат да се прогнозира въз основа на стойностите и преди ТЛ. ИМИ в ранната си фаза има често променлив и динамичен ход и тази променливост се отразява и на нивата на кръвната захар (Deok-Sang et al., 2014).

Въпреки че кръвната захар е потенциално изменяем фактор, необходими са допълнителни проучвания дали лечението на ХГ редуцира действително риска от СИЦХ. Дори да се идентифицират пациентите с висок риск от СИЦХ, не може да се заключи дали rt-Па носи полза или вреда за тези високо рискови пациенти.

## **5. Ефективност на интравенозната тромболиза при пациенти с предсърдно мъждене; сравнителен анализ на клиничните резултати при пациенти с/без предсърдно мъждене**

Понастоящем, данните в литературата относно ефективността на лечението с алтеплаза на пациенти с ИМИ и ПМ, са недостатъчни. Какъв е отличителният, характерен отговор на лечението с ТЛ при пациенти с ПМ не е изяснено. В повечето големи клинични проучвания не е изследвано взаимодействието между ПМ и ефекта на тромболитичното лечение.

В настоящето проучване средната възраст на пациентите с ПМ е висока - 74,8 г. в групата без ТЛ и 72,9 г. в групата с ТЛ. Всички те са с хипертонична болест, значително е разпространението на ИБС и СН- при 67,1% от пациентите без ТЛ и 55,9% от пациентите с ТЛ. Това потвърждава многобройните литературни доказателства, че с нарастване на възрастта ПМ често се асоциира с допълнителна кардиоваскуларна патология. В нашето проучване разпределението по пол е сравнително еднакво, като жените са малко по-малко и в двете групи (47,1% и 47,5%). По литературни данни при наличие на ПМ значението на възрастта за възникване на ИМИ нараства, ако се съчетае с женски пол или АХ, поради което жените над 75 г. с ПМ имат повишен риск от ИМИ (M.Fang et al., 2005). Честотата на ПМ нараства с възрастта и при двата пола, от 4,4% до 50 г. и до 44% над 90 години. След 60 г. възраст честотата му е по-висока при жените, отколкото при мъжете (Marini et al., 2005).

В западната популация пропорцията на възрастни жени нараства и това води до увеличаване на разпространението на ПМ. Измененията в електрофизиологичната структура на сърцето и в хормоналната модулация на йонните канали у възрастни жени би могла да обясни високото разпространение на ПМ при тях (Go et al., 2001). В азиатската популация ПМ е по-често при мъжете във всички възрастови групи и честотата му нараства прогресивно, за да достигне 4% над 80 г. възраст (4.5% при мъжете и 3.5% при жените) (Jeong, 2005).

В проучването NINDS пациентите с ПМ (n=50) са с по-лош общ функционален изход, но не е доказана сигнификантна връзка на ПМ с ТЛ. (The NINDS t-PA Stroke Study Group., 1997).

В ECASS III е проведена ТЛ при n=53 пациенти с ПМ, а n=55 са в плацебо група. Отчетена е тенденция за по-висока смъртност и неблагоприятен отговор на ТЛ при пациентите с ПМ (Bluhmki et al., 2008).

Резултатите от IST-3 не доказват разлика в клиничната полза при сравнение на ТЛ с плацебо както в групата с ПМ, (24.1% и 22.3%) така и в група без ПМ (42.2% и 40.4%, съответно) (Sandercock et al., 2012).

В проучването VISTA от общо n=3027 пациенти с ПМ е проведена ТЛ, n=1631 (53.9%) са с ПМ. Резултатите показват сходна по степен полза от ТЛ в сравнение с плацебо както при пациенти с ПМ, така и при тези без

ПМ. Пациентите без ПМ са имали по-благоприятен клиничен изход (mRS 0-2) (49.3% с/у 33%). Не са установени сигнификантни разлики в честотата на СИЦХ при пациентите с и без ПМ (Frank et al., 2012).

Резултатите от нашето проучване на ефекта от провеждане на ТЛ при пациенти с ПМ показват, че в групата с ТЛ е постигната несигнификантно по-висока честота на отличния (mRs0-1) клиничен резултат (15,6%, спрямо 8% без ТЛ ( $p=0,204$ )). След ТЛ съществува 1,9 пъти по-голям шанс за такъв изход. Честотата на добрия клиничен изход (mRs0-2) също е несигнификантно по-висока в групата с ТЛ (53,3% и 40% съответно;  $p=0,137$ ). След ТЛ съществува 1,3 пъти по-голям шанс за такъв изход. Почти 2/3 от тромболизираните болни с ПМ (68,9%) са постигнали благоприятен клиничен изход, а в групата без ТЛ около половината (48%). Въпреки липсата на сигнификантност резултатите показват, че са обнадеждаващи, още повече, че възрастта на пациентите в нашето проучване е сравнително висока (74,2 г), както и средният NIHSS при приемане (14 т.) и изразеният коморбидитет.

Отчита се тенденция за несигнификантно по-благоприятни функционални изходи в групата пациенти с ИМИ след ТЛ (Saposnic et al., 2013).

Данните от друго изследване показват значимо по-добри резултати след проведена ТЛ при пациенти с ПМ: mRs (0-1) - 36,4% и 13,6% в групата без ТЛ ( $p=0,033$ ) (Zhang, et al., 2010).

Сравнение на клиничните изходи при пациенти с ПМ и ИМИ и проведена ТЛ показва, че на 3-я месец е постигнато пълно възстановяване (mRS 0-1) при 58,8%, а без ТЛ- при 23,8%. По-чест е и благоприятният функционален изход (mRS0-2) – 64,7%, а при нетромболизираните пациенти- в 27,8%. Смъртността също е по – ниска : 14,7% и 45,5% съответно (Padjen et al., 2014).

Също така резултатите ни показват сигнификантно по-висока вътреболнична смъртност в групата без ТЛ в сравнение с тази с ТЛ (28,6 % и 15,3% съответно,  $p=0,05$ ). Обратно, в друго проучване, смъртността по време на хоспитализацията при пациенти с ПМ е по-висока в групата с ТЛ отколкото в тази без ТЛ (Saposnic et al., 2013). Изучаването на ролята на ПМ за вътреболничната смъртност при ИМИ показва, че тя е значимо по-висока при наличието му, отколкото в случаите без ПМ (17,4% и 7,5%,  $p<0.01$ ) (Cögen et al., 2013). Анализ на вътреболнична смъртност и СИЦХ при  $n=7193$  пациенти с ТЛ показва, че тя е 7,2%, като ПМ представлява един от предикторите ѝ. Само 19,5% от преживелите имат ПМ (Tong et al., 2014). В друго проучване вътреболничната смъртност при пациенти с ПМ също е значимо по-висока отколкото при тези без ПМ (Steger et al., 2004). В изследване, проведено в Германия ПМ не е независим предиктор на вътреболнична смъртност. От преживелите 29,4% са с ПМ, докато 34,3% от починалите са с ПМ (Heuschmann et al., 2004).

В настоящата разработка няма сигнификантни различия в честотата на ХТ и СИЦХ между двете групи- с и без ТЛ, което показва безопасността на приложението на ТЛ при пациенти с ПМ. Няма значима разлика и в смъртността към 3-я месец. Въпреки това се доказва 1,87 по-голяма вероятност за летален изход при нетромболизираните пациенти и 1,2 пъти по-голяма вероятност за хеморагична трансформация на инфаркта. Смъртността към 3-я месец в настоящето проучване в групата с ТЛ е 13,3%, което е по-ниско в сравнение с данни от литературата- 18% (Zhang et al., 2010), VISTA-21,8% (Frank et al., 2012), 14,7% (Padjen et al., 2014). В проучването VISTA също не се открива сигнификантна разлика в СИЦХ и АИЦХ между ТЛ група и контроли. В предходни публикации приложението на алтеплаза при пациенти с хронично ПМ води до сигнификантно по-висока честота на СИЦХ (Seet et al., 2011).

В настоящето проучване анализът на резултатите показва, че независими предиктори на отличен (mRs 0-1) и добър (mRs0-2) клиничен изход на 3-я месец са по-ниската възраст, ниските стойности на NIHSS при приемане, ниските нива на глюкоза при приемане. Провеждането на ТЛ също представлява независим предиктор за отличен ( $p=0,032$ ) и добър клиничен изход ( $p<0,001$ ). Възрастта и по-ниските стойности на глюкоза при приемане имат обратно пропорционално отношение върху смъртността към 3-я месец, т.е. при тяхното наличие настъпването на смърт е по-малко вероятно. ТЛ не представлява предиктор за смъртността към 3-я месец ( $p=0,369$ ). По-ниският NIHSS, както и провеждането на ТЛ се явяват предиктори на отличен клиничен резултат към 3-я месец и в други изследвания, а високата серумна глюкоза, предходен ИМИ висок NIHSS при приемане, наличието на СИЦХ, както и липсата на ТЛ се явяват предиктори на леталитета към 3-я месец (Padjen et al., 2014).

## **6. Клинична и прогнозна стойност на скалата DRAGON при пациенти с ТЛ**

Приблизително при половината от пациентите след ТЛ не се постига функционална независимост на 3-я месец, главно поради закъсняла или липсваща АР (Saver, 2005). Поради това е от особена важност е да се оценят колкото може по-бързо тези от тях, които потенциално не биха имали полза от ТЛ и при които трябва да се обсъдят допълнителни или други терапевтични стратегии (напр. ендоваскуларно лечение). Важността на възможно най-бързата оценка на потенциалната полза от ТЛ произтича от това, че тя намалява, колкото ОТТ нараства (Lees et al., 2010).

DRAGON е именно такава скала, разработена за ултрабързо прогнозиране на изхода след ТЛ. Тя надеждно прогнозира както потенциалната полза от провеждането ѝ, така и неблагоприятния изход въпреки него. DRAGON съдържа радиологични и клинични параметри,

лесно и бързо приложими преди ТЛ. Наименованието е акроним със следните значения D- density; R- Rankin; A- age; G- glucose ;O- OTT ;N- NIHSS. Точките са от 0-10. Като прогностичен инструмент, DRAGON е приложена първоначално при n=319 пациенти в Helsinki University Central Hospital, а впоследствие утвърдена при n=333 пациенти в University Hospital Basel (Strbian et al., 2012).

DRAGON е валидиран и сред китайска популация при n=970 пациенти, като потвърждава точността и лесната и приложимост в ежедневната клинична практика (Zhang et al., 2015).

Мултицентрово проучване на 3-месечния благоприятен и неблагоприятен изход след ТЛ прилага DRAGON при n=4519 пациенти с ИМИ в предна и задна циркулация (Strbian et al., 2012).

Чрез нея може да се изчисли кои пациенти биха имали лош клиничен изход, оставане на легло или смърт (mRs 5-6), въпреки приложението на единственото до момента одобрено реканализационно лечение на ИМИ – ТЛ с алтеплаза. В центровете, където е възможно провеждането на ендоваскуларно лечение според локални утвърдени институционални протоколи, то може надеждно да се основава на резултатите от DRAGON, изчислена преди ТЛ (Strbian et al., 2013).

Предимствата на DRAGON са, че тя е проста, не изисква никакви компютърни изчисления, параметрите са на разположение почти веднага след хоспитализация на пациента, изчисленията се правят много лесно и е безплатна.

При сбор според DRAGON 0-3т. има много голяма вероятност за добро възстановяване след ТЛ, а при 7-10 т. - много малка. Приложението на DRAGON сред испанска популация показва, че с най-голяма честота е сбор 4 т.- при 20% от пациентите. С mRs5-6 са 23,2%. Изчисляването с AUC - ROC показва, че с DRAGON може да се постигне предсказване на лош клиничен изход в 83% от случаите (AUC- ROC 0,839(0,794- 0,885) (Giralt-Steinhauer et al., 2013).

Резултатите от нашето проучване показват, че възрастта на пациентите ни е сходна с тази на хелзинската кохорта. В сравнение с данните от други проучвания на валидиране на DRAGON, тя е по-ниска. OTT е значително по-дълго (183 min). Средната възраст на пациенти от болница Маг в Барселона е 74 г., а OTT е 135 min (Giralt-Steinhauer et al., 2012), както в сравнение в нея, така и с данни от други проучвания. Средният сбор NIHSS е 14 т., което е по-високо в сравнение с други проучвания на приложението на DRAGON. Васкуларните рискови фактори са по-застъпени.

Използването на DRAGON помага за бърза и надеждна прогноза за изхода след ТЛ при ИМИ. Тя прогнозира както потенциалната полза от провеждането ѝ, така и неблагоприятния изход въпреки него. В настоящето проучване резултатите от ROC графичен анализ са 0.793(CI =

0.71 - 0.86,  $p \leq 0.05$ ). Оценката с AUC-ROC показва, че с DRAGON в 79% от случаите може да се предвиди клиничния изход след ТЛ при пациенти с ИМИ. В други проучвания прогнозната оценка с AUC-ROC е 83% (0.839 - 0.794–0.885). Най-чест е сбор 4 т. - при 20% от пациентите. С mRs5-6 са 23,2% (Giralt-Steinhauer et al., 2012). G. Turc и съавт. (2014) адаптират приложението на DRAGON при пациентис ИМИ в предна циркулация, при които е проведено МРА преди ТЛ (MRI-DRAGON). В това проучване М1 оклузия и DWI-ASPECTS са независими предиктори на неблагоприятен изход. Резултатите показват много добра прогнозна способност на скалата - 0.81 (95%CI= 0.75–0.87), която е сходна с данните от други публикации. Авторите подчертават, че понастоящем независимо от високата прогнозна стойност на MRI-DRAGON за неблагоприятен изход, не е рационално да не се провежда ТЛ, ако има показания за това (Turc et al., 2014). Проучване на Daniel Strbian и съавт, (2013), обединява проспективно данните на n=4519 пациенти с ИМИ и проведена ТЛ от 12 центъра в Европа и Австралия. Приложението на DRAGON при тях показва 0.84 (0.82–0.85) предиктивна способност за неблагоприятен клиничен изход и 0,82 (0,80-0,83) за благоприятен изход. С mRs 5-6 са 19,5% от пациентите. В това проучване DRAGON е валидирана при ИМИ в предна и задна циркулция и при мъже и жени отделно. Не са установени сигнификантни разлики в прогнозната стойност на скалата според пола или локализацията на инсульта (Strbian et al., 2013). Независимо от това дали с СТ или с МРА, DRAGON притежава добра предиктивна стойност на неблагоприятния изход и помага за селектиране на пациенти за бъдщи терапевтични проучвания.

В клиничната практика са разработени няколко предиктивни скали за оценка на клиничния изход след ТЛ, които първоначално са били използвани за други цели. Такава е например i-Score (Saposnik et al., 2012).

В някои клинични центрове, на някои пациенти след DRAGON е предложено и допълнително ендоваскуларно лечение според утвърдени локални институционални протоколи.

Това може и за нашите пациенти- при пациенти със сбор точки 0-3 т. по ДРАГОН може да се прогнозира с много голям вероятност добро клинично възстановяване. От 7-10 точки вероятността за това намалява значително.

**(Таблица 23)**

<b>ПОКАЗАТЕЛ</b>	<b>Хелзинки n=1319</b>	<b>Барселона n=,%</b>	<b>12 центъра n=4519</b>	<b>Св.Марина n= 170</b>
<b>Възраст</b>	<b>69 (60–77)</b>	<b>74 (65–80)</b>	<b>72 (61–80)</b>	<b>68,8(35-89)</b>
<b>Жени</b>	<b>44.7%</b>	<b>149 (50.2)</b>	<b>1951(43.2%)</b>	<b>83(48,80 %)</b>
<b>ОТТ(min)</b>	<b>118 (88–158)</b>	<b>135 (98–170)</b>	<b>141(105-180)</b>	<b>183(45-270)</b>
<b>NIHSS</b>	<b>9 (5–14)</b>	<b>13 (7–19)</b>	<b>10 (6–16)</b>	<b>14(6-21)</b>
<b>ХБ</b>	<b>59.7%</b>	<b>193 (65%)</b>	<b>2775 (61.4%)</b>	<b>153(90%)</b>
<b>ЗД</b>	<b>14.5%</b>	<b>84 (28.3%)</b>	<b>914 (20.2%)</b>	<b>34(20%)</b>
<b>ПМ</b>	<b>27.7%</b>	<b>103 (34.7)</b>	<b>1094 (24.2)</b>	<b>59(34,7).</b>
<b>ХЛ</b>	<b>39.1%</b>	<b>134 (45.1)</b>	<b>1487 (32.9)</b>	<b>40(23,5)</b>
<b>ДРАГОН</b>				
<b>1г</b>		<b>11 (3.7)</b>	<b>234</b>	<b>0</b>
<b>2г.</b>		<b>27 (9.1)</b>	<b>571</b>	<b>8,3%</b>
<b>3г.</b>		<b>47 (15.8)</b>	<b>822</b>	<b>8,3%</b>
<b>4г.</b>		<b>61 (20.5)</b>	<b>848</b>	<b>28%</b>
<b>5г.</b>		<b>50 (16.8)</b>	<b>868</b>	<b>58,8%</b>
<b>6г.</b>		<b>50 (16.8)</b>	<b>608</b>	<b>61,5%</b>
<b>7г.</b>		<b>30 (10.1)</b>	<b>362</b>	<b>76,9%</b>
<b>8г.</b>		<b>18 (6.1)</b>	<b>133</b>	<b>100%</b>
<b>9г.</b>		<b>2 (0.7)</b>	<b>32</b>	<b>100%</b>
<b>10г.</b>		<b>1 (0.3)</b>	<b>4</b>	
<b>mRs 0-2</b>		<b>154</b>	<b>2543 (56.3%)</b>	<b>94(55,6%)</b>
<b>mRs5-6</b>			<b>882 (19.5)</b>	

**Табл. 23.** Сравнителна таблица с резултатите на различни центрове и наши резултати.



## VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въпреки постигнатите в световен мащаб значителни успехи в изясняване на етиопатогенетичните механизми на възникване на мозъчната исхемия, на възможностите на иновативните невроизобразителни техники, на експерименталните достижения на клетъчно и субклетъчно ниво, остават редица важни нерешени въпроси, които са от съществено научно и клинично значение. Увеличаването на съдовите рискови фактори, застаряването на населението от една страна, а от друга, повишаване на честотата на ИМИ в по-млади възрастови групи, поставя за разрешаване на нови предизвикателства.

Понастоящем интравенозното лечение с алтеплаза е единственото, за което има доказателства, че може да възстанови кръвотока в оклузираната артерия и да повлияе на възстановяване на фокалния неврологичен дефицит. Настоящото клинично проучване доказва значението на различни рискови фактори за възникването на исхемичен мозъчен инсулт и ефекта, който те оказват върху резултата от провеждането на интравенозна тромболиза. Този ефект понякога е нееднозначен, но несъмнено резултатите показват, че тя е ефективна и безопасна. Какъв ще е този ефект, зависи от многобройни и различни детерминанти и ние считаме, че от изключителна важност е идентифицирането им при всеки конкретен клиничен контингент. В настоящето проучване такива детерминанти на функционалния изход представляват NIHSS, ЗД, ПМ, възрастта и пола. Нашите резултати доказват, както ролята на рисковия профил на пациента, така и значението на тежестта на инсульта за клиничния изход и възможностите за терапевтично му повлияване. Въвеждането на иновативни прогнозни скали, персоналната оценка на мозъчната хемодинамика, разработването на нови терапевтични стратегии и интервенционални способности, цели да разшири терапевтичния прозорец и подобри възможностите за лечение на исхемичния мозъчен инсулт. Настоящото проучване на корелационните зависимости между някои рискови фактори и клиничния изход след интравенозна тромболиза, потвърждава в редица аспекти множество предходни изследвания в тази област, но несъмнено са налице и нашите значими научно-теоретични и научно-практически приноси, които биха могли да послужат при анализ и обсъждане в бъдещи разработки по тази толкова значима тема.

## VIII. ИЗВОДИ

1. Провеждането на интравенозна тромболиза при пациенти над 80 г. възраст е безопасно. Функционалният клиничен изход на 3-я месец след исхемичния мозъчен инсулт е сигнификантно по-неблагоприятен в сравнение с този при пациенти на възраст под 80 години. При вземане на решение за провеждане на интравенозна тромболиза при тях е необходимо да се отчита съпътстващия коморбидитет, като дори при много възрастни пациенти интравенозната тромболиза би могла да има благоприятен клиничен ефект.
2. Исхемичните мозъчни инсулти в лява хемисфера са по-тежки, смъртността при тази локализация е значимо по-висока в сравнение с ИМИ в дясна хемисфера. По отношение на благоприятния функционален изход и инвалидността към 3-я месец след ИМИ няма сигнификантна разлика в зависимост от засегнатата хемисфера. И при двата пола смъртността след ИМИ при локализация в лява хемисфера е статистически достоверно по-висока, отколкото в дясна хемисфера. При жените смъртността е значимо по-висока спрямо тази при мъжете при локализация на ИМИ в лява хемисфера.
3. Стойностите на артериалното налягане при приемане оказват значимо влияние върху функционалния тримесечен изход след проведена интравенозна тромболиза. Вариабилността на стойностите както на систоличното артериално налягане, така и на диастоличното, корелират обратно пропорционално с благоприятен функционален изход. Повишеното диастолично налягане през първите 24 часа след тромболиза се свързва статистически достоверно с повишена смъртност на 3-я месец.
4. Високите стойности на систолното и диастолично артериално налягане 24 часа след тромболиза сигнификантно се асоциират с повишен риск от интрацеребрална хеморагия.
5. Пациентите със захарен диабет постигат значимо по-рядко функционална независимост на 3-я месец след инсулта и смъртността при тях е по-висока в сравнение с тези без диабет. Нивото на кръвна захар при приемане не корелира сигнификантно с клиничния изход.
6. При пациентите с предсърдно мъждене провеждането на интравенозна тромболиза, както и стойностите на NIHSS при приемане са независими предиктори за благоприятен функционален изход на 3-я месец. Вътреболничната смъртност е сигнификантно по-висока при пациентите с предсърдно мъждене, при които не е проведена тромболиза. Честотата на благоприятния функционален изход след проведена интравенозна тромболиза при пациенти с предсърдно мъждене е сигнификантно по-ниска, в сравнение с тази при пациенти без предсърдно мъждене.

7. DRAGON притежава значимо висока точност и предиктивна способност на клиничния изход след исхемичен мозъчен инсулт.

## **IX. ПРИНОСИ (според автора)**

### **1. Приноси с научно-теоретичен характер**

- 1.1. За първи път в България е проведено задълбочено клинично проучване на ефективността и безопасността на тромболитичното лечение при пациенти над 80 г. възраст с исхемичен мозъчен инсулт.
- 1.2. За първи път у нас е направена оценка на клиничния изход след интравенозна тромболиза в зависимост от засегнатата хемисфера и пола на пациентите с исхемичен мозъчен инсулт.
- 1.3. Извършен е анализ на ролята на инициалната кръвна захар върху функционалния изход след интравенозна тромболиза и сравнение на клиничния резултат при пациенти с/без захарен диабет.
- 1.4. Проучена е ролята и ефекта на интравенозна тромболиза върху клиничния изход на пациенти с предсърдно мъждене.

### **2. Приноси с научно-приложен характер**

- 2.1. Проследяването на вариабилността на артериалното налягане преди, по време и 24 часа след интравенозна тромболиза и резултатите от проведения анализ са от съществено практическо значение за терапевтичното му повлияване в острия стадий на исхемичния мозъчен инсулт.
- 2.2. За първи път в България е въведена оценъчна скала за прогнозиране на клиничния изход и определяне на пациентите с потенциално незадоволителен ефект от провеждане на интравенозна тромболиза, които подлежат на ендоваскуларно лечение.

## Х. СПИСЪК С ПУБЛИКАЦИИ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

### 1. Публикации в научни списания в пълен текст

1. Andonova S, Dimitrova Z, **Kalevska E**, Petkova M, Argirova V, Kirilova P, Zvetkov Z, Novakova M, Georgiev R. One Therapeutic Challenge—Acute Stroke by Occlusion on M1 Portion of the MCA. Case Report. Scripta Scientifica Medica 2014;46(2):51-55.
2. Andonova S, Dimitrova Z, **Kalevska E**, Petkova M, Argirova V, Kirilova P, Zvetkov Z. Endovasculare treatment in acute ischemic stroke. Scripta Scientifica Medica 2014;46:26-29.
3. Andonova S, **Kalevska E**, Dimitrova Tz, Petkova M, Argirova V, Tzvetkov Tz, Georgieva D. Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke – five years of clinical experience. Neurosonology and cerebral hemodynamics 2014;10(1):23-31.
4. **Калевска Е**, Андонова С, Георгиева – Христова Д, Димитрова Ц. Междухемисферни различия в клиничния изход след интравенозна тромболиза. Варненски медицински форум. 2015;4(2):61-62.
5. **Калевска Е**, Андонова С, Георгиева Д. Ефективност и безопасност на лечението на исхемичен мозъчен инсулт с интравенозна тромболиза при пациенти над 80 г. Съюз на учените в България 2015 (под печат).

### 2. Публикувани резюмета на доклади

6. Andonova S, Kirov F, Petkova M, Kirilova P, **Kalevska E**, Argirova V, Zvetkov Zv, Novakova M, Georgiev R, Georgieva V. Thrombolytic therapy – results and problems. Abstract book of the 16 th World neurosonology meeting of the WFN Neurosonology and cerebral hemodynamics, 2013;9(2):127.
7. Andonova S, Dimitrova Tz, **Kalevska E**, Argirova V, Tzvetkov Tz. Treatment of Acute Stroke in Patients on Anticoagulation Therapy with rtP-a. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg 2014;75:2 (Abstract) (**IF – 0493**).
8. Andonova S, **Kalevska E**, Bachvarov Ch, Dimitrova Tz, Petkova M, Argirova V, Tzvetkov Tz. Endovascular Treatment in Acute Ischemic Stroke - Three Years Clinical Experience. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg 2014;75:1 (Abstract) (**IF – 0493**).
9. **Калевска Е**, Андонова С, Димитрова Цв, Петкова М, Аргирова В, Цветков Цв, Георгиева Д. Интравенозна тромболиза при остър исхемичен мозъчен инсулт – рисков профил на пациентите и изход от лечението. Българска неврология, 2014;15:105-106 (Резюме).

10. Георгиева Д, Андонова С, **Калевска Е**. Честота и характеристика на епилептичните пристъпи в острия стадий на мозъчния инсулт. Българска неврология, 2014;15:131-132 (Резюме).
11. **Калевска Е**, Андонова С, Георгиева Д, Арабаджиева Д, Капрелян А. Интравенозна троболиза при пациенти над 80 години. Българска Неврология. 2015;16(1, supl.1):79 (Резюме)
12. Арабаджиева Д, Капрелян А, Андонова С, **Калевска Е**, Радева Н, Георгиева Д. Предсърдно мъждене като рисков фактор за исхемичен мозъчен инсулт. Българска Неврология. 2015;16(1, supl.1):75 (Резюме)